

File Segment: CPI
?s pn=jp 2002513382
S2 1 PN=JP 2002513382
?t s2/5

(u)

2/5/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

011742199 **Image available**

WPI Acc No: 1998-159109/199814

Related WPI Acc No: 1999-479164; 2000-013038

XRAM Acc No: C98-051264

Use of new and known pyrazolo triazine and pyrimidine compounds - for
treating corticotropin releasing factor mediated disorders e.g.
depression, inflammatory diseases and stroke

Patent Assignee: DU PONT PHARM CO (DUPO); DUPONT PHARM CO (DUPO); DU
PONT MERCK PHARM CO (DUPO); BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA CO (BRIM);
ARVANITIS A (ARVA-I); CHORVAT R (CHOR-I); GILLIGAN P (GILL-I); HE L
(HELL-I); DUPONT PHARM (DUPO); BRISTOL MYERS SQUIBB PHARMA CO (BRIS-N);
DUPONT MERCK PHARM CO (DUPO)

Inventor: ARVANITIS A G; CHORVAT R J; GILLIGAN P J; HE L; ARVANITIS A;
CHORVAT R; GILLIGAN P

Number of Countries: 053 Number of Patents: 028

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
WO 9803510	A1	19980129	WO 97US13072	A	19970723	199814 B
AU 9738942	A	19980210	AU 9738942	A	19970723	199827
ZA 9706603	A	19990331	ZA 976603	A	19970724	199918
NO 9900264	A	19990310	WO 97US13072	A	19970723	199920
			NO 99264	A	19990121	
EP 915880	A1	19990519	EP 97936222	A	19970723	199924
			WO 97US13072	A	19970723	
CN 1225637	A	19990811	CN 97196525	A	19970723	199950
BR 9710544	A	19990817	BR 9710544	A	19970723	199954
			WO 97US13072	A	19970723	
CZ 9900184	A3	19991117	WO 97US13072	A	19970723	200002
			CZ 99184	A	19970723	
US 6060478	A	20000509	US 9623290	P	19960724	200030
			US 97899242	A	19970723	
			US 9815001	A	19980128	
NZ 333777	A	20000728	NZ 333777	A	19970723	200043
			WO 97US13072	A	19970723	
US 6124289	A	20000926	US 9623290	P	19960724	200051
			US 97899242	A	19970723	
US 6136809	A	20001024	US 9623290	P	19960724	200055
			US 97899242	A	19970723	
			US 9814999	A	19980128	
KR 2000068010	A	20001125	WO 97US13072	A	19970723	200130
			KR 99700568	A	19990123	
HU 200102187	A2	20011128	WO 97US13072	A	19970723	200209
			HU 20012187	A	19970723	
US 6313124	B1	20011106	US 9623290	P	19960724	200211
			US 97899242	A	19970723	
			US 9814734	A	19980128	
US 6358950	B1	20020319	US 9623290	P	19960724	200224
			US 97899242	A	19970723	
			US 9815002	A	19980128	
			US 2000696759	A	20001026	
CN 1327793	A	20011226	CN 97196525	A	19970723	200227
			CN 2001120849	A	19970723	
JP 2002513382	W	20020508	WO 97US13072	A	19970723	200234
			JP 98507233	A	19970723	
AU 200223236	A	20020502	AU 9738942	A	19970723	200236 N
			AU 200223236	A	20020312	
AU 747708	B	20020523	AU 9738942	A	19970723	200245
US 20030008885	A1	20030109	US 9623290	P	19960724	200311
			US 9814734	A	19980128	
			US 2001930782	A	20010816	

CN 1388126	A	20030101	CN 97196525	A	19970723	200328
			CN 2002118589	A	19970723	
MX 9900633	A1	20020101	WO 97US13072	A	19970723	200362
			MX 99633	A	19990115	
NO 315610	B1	20030929	WO 97US13072	A	19970723	200366
			NO 99264	A	19990121	
TW 542827	A	20030721	TW 97110640	A	19970725	200406
AU 773039	B2	20040513	AU 9738942	A	19970723	200462 N
			AU 200223236	A	20020312	
JP 2005097257	A	20050414	JP 98507233	A	19970723	200527
			JP 2004216483	A	20040723	
CN 1104432	C	20030402	CN 97196525	A	19970723	200538

Priority Applications (No Type Date): US 97899242 A 19970723; US 9623290 P 19960724; US 96686047 A 19960724; US 9815001 A 19980128; US 9814999 A 19980128; US 9814734 A 19980128; US 9815002 A 19980128; US 2000696759 A 20001026; AU 200223236 A 20020312; US 2001930782 A 20010816

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	-----	----	----------	--------------

WO 9803510	A1	E	225	C07D-487/04	
------------	----	---	-----	-------------	--

Designated States (National): AM AU AZ BR BY CA CN CZ EE HU IL JP KG KR KZ LT LV MD MX NO NZ PL RO RU SG SI SK TJ TM UA VN

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE

AU 9738942	A			C07D-487/04	Based on patent WO 9803510
------------	---	--	--	-------------	----------------------------

ZA 9706603	A		220	C07H-000/00	
------------	---	--	-----	-------------	--

NO 9900264	A			C07D-000/00	
------------	---	--	--	-------------	--

EP 915880	A1	E			Based on patent WO 9803510
-----------	----	---	--	--	----------------------------

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE

CN 1225637	A			C07D-487/04	
------------	---	--	--	-------------	--

BR 9710544	A			C07D-487/04	
------------	---	--	--	-------------	--

Based on patent WO 9803510

CZ 9900184	A3			C07D-487/04	
------------	----	--	--	-------------	--

Based on patent WO 9803510

US 6060478	A			A61K-031/505	
------------	---	--	--	--------------	--

Provisional application US 9623290

CIP of application US 97899242

NZ 333777	A			C07D-253/08	
-----------	---	--	--	-------------	--

Based on patent WO 9803510

US 6124289	A			C07D-487/04	
------------	---	--	--	-------------	--

Provisional application US 9623290

US 6136809	A			C07D-487/04	
------------	---	--	--	-------------	--

Provisional application US 9623290

Cont of application US 97899242

KR 2000068010	A			C07D-487/04	
---------------	---	--	--	-------------	--

Based on patent WO 9803510

HU 200102187	A2			C07D-487/04	
--------------	----	--	--	-------------	--

Based on patent WO 9803510

US 6313124	B1		47	A61K-031/535	
------------	----	--	----	--------------	--

Provisional application US 9623290

CIP of application US 97899242

US 6358950	B1			C07D-487/04	
------------	----	--	--	-------------	--

Provisional application US 9623290

CIP of application US 97899242

Cont of application US 9815002

CIP of patent US 6124289

Cont of patent US 6191131

CN 1327793	A			A61K-031/519	
------------	---	--	--	--------------	--

Div ex application CN 97196525

JP 2002513382	W		205	C07D-487/04	
---------------	---	--	-----	-------------	--

Based on patent WO 9803510

AU 200223236	A			A61K-031/505	
--------------	---	--	--	--------------	--

Div ex application AU 9738942

Div ex patent AU 747708

AU 747708	B			C07D-487/04	
-----------	---	--	--	-------------	--

Previous Publ. patent AU 9738942

Based on patent WO 9803510

US 20030008885	A1			A61K-031/519	
----------------	----	--	--	--------------	--

Provisional application US 9623290

Div ex application US 9814734

CN 1388126	A			C07D-487/04	
------------	---	--	--	-------------	--

Div ex application CN 97196525

MX 9900633	A1			A61K-031/505	
------------	----	--	--	--------------	--

Based on patent WO 9803510

NO 315610	B1			C07D-487/04	
-----------	----	--	--	-------------	--

Previous Publ. patent NO 9900264

TW 542827	A			A61K-021/395	
-----------	---	--	--	--------------	--

AU 773039	B2			C07D-487/04	
-----------	----	--	--	-------------	--

Div ex application AU 9738942

Previous Publ. patent AU 200223236

JP 2005097257	A		128	C07D-487/04	
---------------	---	--	-----	-------------	--

Div ex application JP 98507233

CN 1104432	C			C07D-487/04	
------------	---	--	--	-------------	--

Abstract (Basic): WO 9803510 A

Treating affective disorder or a disorder the treatment of which can be effected or facilitated by antagonising corticotropin releasing

factor (CRF), including but not limited to disorders induced or facilitated by CRF comprises administering an azolotriazine or pyrimidine compound of formula (I) or (II) or their isomers, stereoisomeric forms, salts and/or prodrugs. A = N or CR; Z = N or CR2; Ar = phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazinyl, furanyl, thienyl, benzothienyl, benzofuranyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, 2,3-dihydrobenzothienyl, indanyl, 1,2-benzopyranyl, 3,4-dihydro-1,2-benzopyranyl or tetralinyl; R = H, 1-4C alkyl, 2-4C alkenyl, 2-4C alkynyl, 3-6C cycloalkyl, 4-7C cycloalkylalkyl, halo, CN or 1-4C haloalkyl; R1 = H, 1-4C alkyl, 2-4C alkenyl, 2-4C alkynyl, halo, CN, 1-4C haloalkyl, 1-12C hydroxyalkyl, 2-12C alkoxyalkyl, 2-10C cyanoalkyl, 3-6C cycloalkyl or 4-10C cycloalkylalkyl; R2 = H, 1-4C alkyl, 2-4C alkenyl, 2-4C alkynyl, 3-6C cycloalkyl, 4-10C cycloalkylalkyl, halo, CN, 1-4C haloalkyl, 1-4C hydroxyalkyl; R3 = H, OR7, SH, S(O)nR13, COR7, CO2R7, OCOR13, N(COR7)2; R7 = H, 1-10C alkyl, 3-10C alkenyl, 3-10C alkynyl, 1-10C haloalkyl (containing 1-10 halo) 2-8C alkoxyalkyl, 3-6C cycloalkyl, 4-12C cycloalkylalkyl; R13 = 1-4C alkyl, 1-4C haloalkyl, 2-8C alkoxyalkyl, 3-6C cycloalkyl, 4-12C cycloalkylalkyl; R14 = 1-10C alkyl, 3-10C alkenyl, 3-10C alkynyl, 3-6C cycloalkyl or 4-12C cycloalkylalkyl; n = 0-2.

Also new are compounds (I) and (II).

USE - The compounds are used to treat anxiety, depression, headache, irritable bowel syndrome, post-traumatic stress disorder, supranuclear palsy, immune suppression, Alzheimer's disease, gastrointestinal diseases, anorexia nervosa or other feeding disorder, drug addiction, drug or alcohol withdrawal symptoms, inflammatory diseases, cardiovascular or heart-related diseases, fertility problems, human immunodeficiency virus infections, haemorrhagic stress, obesity, infertility, head and spinal cord traumas, epilepsy, stroke, ulcers, amyotrophic lateral sclerosis and hypoglycaemia (all claimed). They are also used to treat panic, phobia, cancer, Crohn's disease, diarrhoea, Parkinson's disease, Huntington's disease, and pain; as reagents or standards in the biochemical study of neurological function, dysfunction and disease.

Dwg.0/0

Title Terms: NEW; PYRAZOLO; TRIAZINE; PYRIMIDINE; COMPOUND; TREAT;
CORTICOTROPHIN; RELEASE; FACTOR; MEDIATOR; DISORDER; DEPRESS;
INFLAMMATION; DISEASE; STROKE

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): A61K-021/395; A61K-031/505; A61K-031/519
; A61K-031/535; C07D-000/00; C07D-253/08; C07D-487/04; C07H-000/00

International Patent Class (Additional): A61K-031/495; A61K-031/4985;
A61K-031/53; A61P-001/00; A61P-001/04; A61P-003/04; A61P-003/08;
A61P-009/00; A61P-015/00; A61P-015/08; A61P-025/00; A61P-025/04;
A61P-025/08; A61P-025/18; A61P-025/20; A61P-025/22; A61P-025/24;
A61P-025/28; A61P-025/30; A61P-029/00; A61P-031/00; A61P-031/18;
A61P-037/00; A61P-037/04; A61P-037/06; A61P-043/00; C07D-231/00;
C07D-239/00; C07D-249/00; C07D-251/00; C07D-251/72; C07D-471/02;
C07D-231-00; C07D-239-00; C07D-487/04; C07D-249-00; C07D-251-00

File Segment: CPI

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-513382

(P2002-513382A)

(43) 公表日 平成14年5月8日 (2002.5.8)

(51) IntCl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 487/04	1 4 1	C 0 7 D 487/04	1 4 1
A 6 1 K 31/519		A 6 1 K 31/519	
31/53		31/53	
A 6 1 P 1/00		A 6 1 P 1/00	
1/04		1/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 205 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-507233
 (86) (22) 出願日 平成9年7月23日 (1997.7.23)
 (85) 翻訳文提出日 平成11年1月25日 (1999.1.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/US97/13072
 (87) 国際公開番号 WO98/03510
 (87) 国際公開日 平成10年1月29日 (1998.1.29)
 (31) 優先権主張番号 60/023, 290
 (32) 優先日 平成8年7月24日 (1996.7.24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 08/686, 047
 (32) 優先日 平成8年7月24日 (1996.7.24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

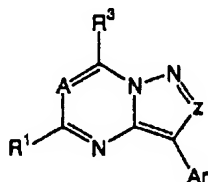
(71) 出願人 デュポン ファーマシューティカルズ カンパニー
 アメリカ合衆国 19805 デラウェア州
 ウィルミントン センター ロード 974
 チェスナット ラン プラザ
 (72) 発明者 アルバニティス, アルギリオス, ゲオルジアス.
 アメリカ合衆国 19348 ペンシルベニア
 州 ケネット スクエア ウィロー グレ
 ン ドライブ 101
 (74) 代理人 弁理士 谷 義一 (外2名)

最終頁に続く

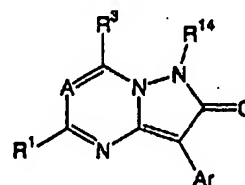
(54) 【発明の名称】 アゾロトリアジン類およびアゾロピリミジン類

(57) 【要約】

式 (I) または式 (II) の副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (CRF) 拮抗物質、および不安、うつ病、およびその他の精神医学的、神経医学的疾患の治療ならびに免疫学的疾患、心血管疾患または心疾患および精神病理学的障害およびストレスに関連する結腸過敏症の治療におけるその使用。



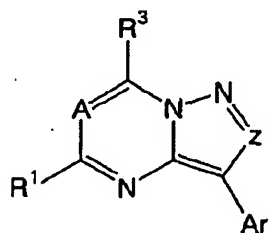
(I)



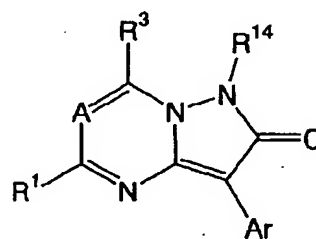
(II)

【特許請求の範囲】

1. 情動障害、不安、うつ病、頭痛、過敏性腸管症候群、外傷後ストレス障害、核上麻痺、免疫抑制、アルツハイマー病、胃腸管障害、神経性食欲不振または他の摂食障害、薬物嗜癖、薬剤またはアルコール禁断症状、炎症性疾患、心血管疾患または心疾患、受胎能問題、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症、出血性ストレス、肥満症、不妊症、頭部および脊髄外傷、てんかん、卒中、潰瘍、筋萎縮性側索硬化症、低血糖症、または、その障害の治療がCRFへの拮抗によって達成されるもしくは容易になる、CRFが誘発または促進する障害を含むがそれ限定されない障害などの哺乳類における治療法であって、式（1）および（2）の化合物、



(1)



(2)

およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体の治療上の有効量を哺乳類に投与することを含み、

上式で、

Aは、NまたはCRであり、

Zは、NまたはCR²であり、

Arは、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、トリアジニル、フラニル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロベンゾチエニル、インダニル、1, 2-ベンゾピラニル、3, 4-ジヒドロ-1, 2-ベンゾピラニル、テトラリニル（それぞれのArは、1～5個のR⁴基で任意に置換され、それぞれのArは不飽和炭素原子に

結合している) から選択され、

Rは独立して、それぞれの場合にH、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_4-C_7 シクロアルキルアルキル、ハロ、CN、 C_1-C_4 ハロアルキルから選択され、

R^1 は独立して、それぞれの場合にH、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、ハロ、CN、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_{12} ヒドロキシアルキル、 C_2-C_{12} アルコキシアルキル、 C_2-C_{10} シアノアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_4-C_{10} シクロアルキルアルキル、 NR^9R^{10} 、 C_1-C_4 アルキル- NR^9R^{10} 、 NR^9COR^{10} 、 OR^{11} 、SHまたは
 $S(O)_nR^{12}$ から選択され、

R^2 は、H、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_4-C_{10} シクロアルキルアルキル、 C_1-C_4 ヒドロキシアルキル、ハロ、CN、 $-NR^6R^7$ 、 NR^9COR^{10} 、 $-NR^6S(O)_nR^7$ 、 $S(O)_nNR^6R^7$ 、 C_1-C_4 ハロアルキル、 $-OR^7$ 、SHまたは $-S(O)_nR^{12}$ から選択され、

R^3 は、

$-H$ 、 OR^7 、SH、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^7 、 CO_2R^7 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^7 、 $N(COR^7)_2$ 、 $NR^8CONR^6R^7$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 NR^6R^7 、 $NR^{6a}R^{7a}$ 、 $N(OR^7)R^6$ 、 $CONR^6R^7$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基、

または

$-C_1-C_{10}$ アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_5-C_8 シクロアルケニル、 C_4-C_{12} シクロアルキルアルキルまたは C_6-C_{10} シクロアルケニルアルキル (それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、SH、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素

環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されている) から選択され

、
 R^4 は独立して、それぞれの場合に C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_4-C_{12} シクロアルキルアルキル、 NO_2 、ハロ、 CN 、 C_1-C_4 ハロアルキル、 NR^6R^7 、 NR^8COR^7 、 $NR^8CO_2R^7$ 、 COR^7 、 OR^7 、 $CONR^6R^7$ 、 $CO(NOR^9)R^7$ 、 CO_2R^7 、または $S(O)_nR^7$ (C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキルおよび C_4-C_{12} シクロアルキルアルキルのそれぞれは、それぞれの場合に独立して C_1-C_4 アルキル、 NO_2 、ハロ、 CN 、 NR^6R^7 、 NR^8COR^7 、 $NR^8CO_2R^7$ 、 COR^7 、 OR^7 、 $CONR^6R^7$ 、 CO_2R^7 、 $CO(NOR^9)R^7$ 、または $S(O)_nR^7$ から選択される1～3個の置換基で任意に置換されている) から選択され、

R^6 および R^7 、 R^{6a} および R^{7a} は独立して、それぞれの場合に、

-H、

- C_1-C_{10} アルキル、 C_3-C_{10} アルケニル、 C_3-C_{10} アルキニル、ハロゲン原子数1～10個の C_1-C_{10} ハロアルキル、 C_2-C_8 アルコキシアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_4-C_{12} シクロアルキルアルキル、 C_5-C_{10} シクロアルケニル、または C_6-C_{14} シクロアルケニルアルキル(それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、

C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されている)

、
-アリール、アリール(C_1-C_4 アルキル)、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C_1-C_4 アルキル)、複素環式基または複素環(C_1-C_4 アルキル)から選択されるか、

あるいは、 NR^6R^7 および $NR^{6a}R^{7a}$ が独立してピペリジン、ピロリジン、ピ

ペラジン、N-メチルピペラジン、モルホリンまたはチオモルホリン（それぞれの基は、1～3個の C_1-C_4 アルキル基で任意に置換されている）であり、

R^8 は独立して、それぞれの場合にHまたは C_1-C_4 アルキルから選択され、

R^9 および R^{10} は独立して、それぞれの場合にH、 C_1-C_4 アルキル、または C_3-C_6 シクロアルキルから選択され、

R^{11} はH、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキルまたは C_3-C_6 シクロアルキルから選択され、

R^{12} は C_1-C_4 アルキルまたは C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^{13} は C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_2-C_8 アルコキシアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_4-C_{12} シクロアルキルアルキル、アリール、アリール（ C_1-C_4 アルキル）-、ヘテロアリール、ヘテロアリール（ C_1-C_4 アルキル）-から選択され、

R^{14} は、 C_1-C_{10} アルキル、 C_3-C_{10} アルケニル、 C_3-C_{10} アルキニル、

C_3-C_8 シクロアルキル、または C_4-C_{12} シクロアルキルアルキル（それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、SH、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $CO R^{15}$ 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{15}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{15}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、および C_1-C_6 アルキルチオ、 C_1-C_6 アルキルスルフィニルおよび C_1-C_6 アルキルスルホニルから選択される1～3個の置換基で任意に置換されている）から選択され、

R^{15} および R^{16} は独立して、それぞれの場合にH、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_4-C_{16} シクロアルキルアルキル（ $S(O)_nR^{15}$ の場合、 R^{15} はHではない）から選択され、

アリールは、フェニルまたはナフチル（それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、SH、 $S(O)_nR^{15}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{15}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{15}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、および $CONR^{16}R^{15}$ から選択される1～5個の置換基で任意

に置換されている) から選択され、

ヘテロアリールは、ピリジル、ピリミジニル、トリアジニル、フラニル、ピラニル、キノリニル、イソキノリニル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、2, 3-ジヒドロベンゾチエニルまたは2, 3-ジヒドロベンゾフラニル (それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $-COR^{15}$ 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{15}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{15}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、および $CONR^{16}R^{15}$ から選択される1~5個の置換

基で任意に置換されている) から選択され、

複素環式基は、飽和または部分的に飽和されたヘテロアリール (それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{15}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、および $CONR^{16}R^{15}$ から選択される1~5個の置換基で任意に置換されている) から選択され、

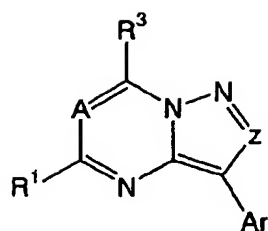
n は独立して、それぞれの場合に0、1または2である

ことを特徴とする治療法。

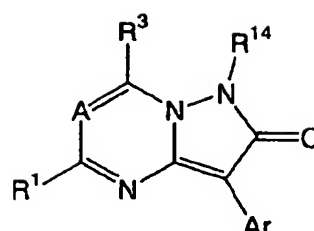
2. 式(1)または(2)の化合物において、 Ar がフェニル、ピリジル、または2, 3-ジヒドロベンゾフラニルであり、それぞれの Ar は、1~4個の R^4 置換基で任意に置換されていることを特徴とする請求項1に記載の方法。

3. 式(1)または(2)の化合物において、 A が N 、 Z が CR^2 、 Ar が2, 4-ジクロロフェニル、2, 4-ジメチルフェニルまたは2, 4, 6-トリメチルフェニル、 R^1 および R^2 がメチルで R^3 が $NR^{6a}R^{7a}$ であることを特徴とする請求項1に記載の方法。

4. 式(1)または(2)の化合物、



(1)



(2)

およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剂的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体を含み、
上式で、

Aは、NまたはCRであり、

Zは、NまたはCR²であり、

Arは、フェニル、ナフチル、ビリジル、ピリミジニル、トリアジニル、フラニル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロベンゾチエニル、インダニル、1, 2-ベンゾピラニル、3, 4-ジヒドロ-1, 2-ベンゾピラニル、テトラリニル（それぞれのArは、1~5個のR⁴基で任意に置換され、それぞれのArは不飽和炭素原子に結合している）から選択され、

Rは独立して、それぞれの場合にH、C₁-C₄アルキル、C₂-C₄アルケニル、C₂-C₄アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、C₄-C₇シクロアルキルアルキル、ハロ、CN、C₁-C₄ハロアルキルから選択され、

R¹は独立して、それぞれの場合にH、C₁-C₄アルキル、C₂-C₄アルケニル、C₂-C₄アルキニル、ハロ、CN、C₁-C₄ハロアルキル、C₁-C₁₂ヒドロキシアルキル、C₂-C₁₂アルコキシアルキル、C₂-C₁₀シアノアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₄-C₁₀シクロアルキルアルキル、NR⁹R¹⁰、C₁-C₄アルキル-NR⁹R¹⁰、NR⁹COR¹⁰、OR¹¹、SHまたはS(O)_nR¹²から選択され、

R²は、H、C₁-C₄アルキル、C₂-C₄アルケニル、C₂-C₄アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、C₄-C₁₀シクロアルキルアルキル、C₁-C₄ヒドロキシアルキル、ハロ、CN、-NR⁶R⁷、NR⁹COR¹⁰、

$-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^6\text{R}^7$, C_1-C_4 ハロアルキル, $-\text{OR}^7$, SH または $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$ から選択され、

R^3 は、

$-\text{H}$, OR^7 , SH , $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{13}$, COR^7 , CO_2R^7 , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, NR^8COR^7 , $\text{N}(\text{COR}^7)_2$, $\text{NR}^8\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^{13}$, NR^6R^7 , $\text{NR}^{6a}\text{R}^{7a}$, $\text{N}(\text{OR}^7)\text{R}^6$, CONR^6R^7 , アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基、または

$-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_5-C_8 シクロアルケニル、 C_4-C_{12} シクロアルキルアルキルまたは C_6-C_{10} シクロアルケニルアルキル（それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} , SH , $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{13}$, COR^{15} , CO_2R^{15} , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $\text{NR}^8\text{COR}^{15}$, $\text{N}(\text{COR}^{15})_2$, $\text{NR}^8\text{CONR}^{16}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{16}\text{R}^{15}$, $\text{CONR}^{16}\text{R}^{15}$, アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1~3個の置換基で任意に置換されている）から選択され、

R^4 は、独立して C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_4-C_{12} シクロアルキルアルキル、 NO_2 、ハロ、 CN 、 C_1-C_4 ハロアルキル、 NR^6R^7 , NR^8COR^7 , $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^7$, COR^7 , OR^7 , CONR^6R^7 , $\text{CO}(\text{NOR}^9)\text{R}^7$, CO_2R^7 , または $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$ (C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキルおよび C_4-C_{12} シクロアルキルアルキルはそれぞれ、それぞれの場合に独立して C_1-C_4 アルキル、 NO_2 、ハロ、 CN 、 NR^6R^7 , NR^8COR^7 , $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^7$, COR^7 , OR^7 , CONR^6R^7 , CO_2R^7 , $\text{CO}(\text{NOR}^9)\text{R}^7$, または $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$ から選択される1~3個の置換基で任意に置換されている）から選択され、

R^6 および R^7 、 R^{6a} および R^{7a} は独立して、それぞれの場合に、

$-\text{H}$ 、

C_1-C_{10} アルキル、 C_3-C_{10} アルケニル、 C_3-C_{10} アルキニル、ハロゲン原子数1~10の C_1-C_{10} ハロアルキル、 C_2-C_8 アルコキシアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_4-C_{12} シクロアルキルアルキル、 C_5-C_{10} シクロアルケニル、または C_6-C_{14} シクロアルケニルアルキル（それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1~3個の置換基で任意に置換されている）、
 -アリール、アリール（ C_1-C_4 アルキル）、ヘテロアリール、ヘテロアリール（ C_1-C_4 アルキル）、複素環式基または複素環（ C_1-C_4 アルキル）から選択されるか、

あるいは、 NR^6R^7 および $NR^{6a}R^{7a}$ が独立してピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、N-メチルピペラジン、モルホリンまたはチオモルホリン（それぞれの基は、1~3個の C_1-C_4 アルキル基で任意に置換されている）であり、

R^8 は独立して、それぞれの場合にHまたは C_1-C_4 アルキルから選択され、

R^9 および R^{10} は独立して、それぞれの場合にH、 C_1-C_4 アルキル、または C_3-C_6 シクロアルキルから選択され、

R^{11} はH、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキルまたは C_3-C_6 シクロアルキルから選択され、

R^{12} は C_1-C_4 アルキルまたは C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^{13} は C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_2-C_8 アルコキシアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_4-C_{12} シクロアルキルアルキル、アリール、アリール（ C_1-C_4 アルキル）-、ヘテロアリール、ヘテロアリール（ C_1-C_4 アルキル）-から選択され、

R^{14} は、 C_1-C_{10} アルキル、 C_3-C_{10} アルケニル、 C_3-C_{10} アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_4-C_{12} シクロアルキルアルキル（それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル

、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $CO R^{15}$ 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{15}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{15}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、および C_1-C_6 アルキルチオ、 C_1-C_6 アルキルスルフィニルおよび C_1-C_6 アルキルスルホニルから選択される1~3個の置換基で任意に置換されている)から選択され、

R^{15} および R^{16} は独立して、それぞれの場合に H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_4-C_{16} シクロアルキルアルキル($S(O)_nR^{15}$ の場合は、 R^{15} は H ではない)から選択され、

アリールは、フェニルまたはナフチル(それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{15}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{15}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、および $CONR^{16}R^{15}$ から選択される1~5個の置換基で任意に置換されている)であり、

ヘテロアリールは、ピリジル、ピリミジニル、トリアジニル、フラニル、ピラニル、キノリニル、イソキノリニル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベン

ゾチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、2,3-ジヒドロベンゾチエニルまたは2,3-ジヒドロベンゾフラニル(それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $-COR^{15}$ 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{15}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{15}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、および $CONR^{16}R^{15}$ から選択される1~5個の置換基で任意に置換されている)から選択され、

複素環式基は、飽和または部分的に飽和されたヘテロアリール(それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{15}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 NR^8CON

$R^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、および $CONR^{16}R^{15}$ から選択される
1～5個の置換基で任意に置換されている)から選択され、
 n は独立して、それぞれの場合に0、1または2であり、
但し、

(1) A が N 、 Z が CR^2 、 R^2 が H 、 R^3 が $-OR^7$ または $-OCOR^{13}$ 、および
 R^7 が H の場合は、 R^1 は H 、 OH および SH のいずれでもなく、

(2) A が N 、 Z が CR^2 、 R^1 が CH_3 または C_2H_5 、 R^2 が H 、および R^3 が O
 H 、 H 、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_6H_5 、 $n-C_3H_7$ 、 $i-C_3H_7$ 、 SH 、 SCH_3 、 N
 HC_4H_9 、または $N(C_2H_5)_2$ の場合は、 Ar はフェニルおよび $m-CH_3$ フェ
ニルのいずれでもなく、

(3) A が N 、 Z が CR^2 、 R^2 が H 、および Ar がピリジル、ピリミジニルまた
はピラジニル、および R^3 が $NR^{6a}R^{7a}$ の場合は、 R^{6a} および R^{7a} は H およびア

ルキルのいずれでもなく、

(4) A が N 、 Z が CR^2 、および R^2 が $SO_2NR^6R^7$ の場合は、 R^3 は OH およ
び SH のいずれでもなく、

(5) A が CR および Z が CR^2 の場合は、 R^2 は $-NR^6SO_2R^7$ および $-SO_2$
 NR^6R^7 のいずれでもなく、

(6) A が N 、 Z が CR^2 および R^2 が $-NR^6SO_2R^7$ または $-SO_2NR^6R^7$ の
場合は、 R^3 は OH および SH のいずれでもなく、

(7) A が N 、 Z が CR^2 、 R^1 がメチルまたはエチル、 R^2 が H 、および R^3 が H
、 OH 、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_6H_5 、 $n-C_3H_7$ 、 $iso-C_3H_7$ 、 SH 、 SCH_3
、 $NH(n-C_4H_9)$ 、または $N(C_2H_5)_2$ の場合は、 Ar は非置換フェニル
および m -メチルフェニルのいずれでもなく、

(8) A が CR 、 Z が CR^2 、 R^2 が H 、フェニルまたはアルキル、 R^3 が NR^6C
 OR^7 および Ar がフェニルまたはフェニルチオで置換されたフェニルの場合は
、 R^7 はアリール、アリール(C_1-C_4 アルキル)、ヘテロアリール、ヘテロア
リール(C_1-C_4 アルキル)、複素環式基および複素環(C_1-C_4 アルキル)の
いずれでもなく、

(9) AがCR、ZがCR²、R²がHまたはアルキル、Arがフェニル、およびR³がSR¹³またはNR^{6a}R^{7a}の場合は、R¹³はアリールおよびヘテロアリールのいずれでもなく、R^{6a}およびR^{7a}はHおよびアリールのいずれでもなく、または、

(10) AがCH、ZがCR²、R¹がOR¹¹、R²がH、R³がOR⁷で、R⁷およびR¹¹がいずれもHの場合は、Arはフェニル、p-Br-フェニル、p-C

l-フェニル、p-NHCOCH₃-フェニル、p-CH₃-フェニル、ピリジルおよびナフチルのいずれでもなく、

(11) AがCH、ZがCR²、R²がH、Arが非置換フェニル、およびR³がCH₃、C₂H₅、CF₃またはC₆H₄Fの場合は、R¹はCF₃およびC₂F₅のいずれでもなく、

(12) AがCR、RがH、ZがCR²、R²がOH、およびR¹およびR³がHの場合は、Arはフェニルではなく、

(13) AがCR、RがH、ZがCR²、R²がOHまたはNH₂、R¹およびR³がCH₃の場合は、Arは4-フェニル-3-シアノ-2-アミノピリド-2-イルではない

ことを特徴とする化合物。

5. (1) ArがN、R¹がH、C₁-C₄アルキル、ハロ、CN、C₁-C₁₂ヒドロキシアルキル、C₁-C₄アルコキシアルキルまたはSO₂ (C₁-C₄アルキル)、R³がNR^{6a}R^{7a}でR^{6a}が非置換のC₁-C₄アルキルの場合は、R^{7a}はフェニル、ナフチル、チエニル、ベンゾチエニル、ピリジル、キノリル、ピラジニル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、インドリルおよびC₃-C₆シクロアルキルのいずれでもなく、(2) AがN、R¹がH、C₁-C₄アルキル、ハロ、CN、C₁-C₁₂ヒドロキシアルキル、C₁-C₄アルコキシアルキルまたはSO₂ (C₁-C₄アルキル)、R³がNR^{6a}R^{7a}でR^{7a}が非置換のC₁-C₄アルキルの場合は、R^{6a}はフェニル、ナフチル、チエニル、ベンゾチエニル、ピリジル、キノリル、ピラジニル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、インドリルおよびC₃-C₆シクロアルキルのいずれでもないという付加的条件を有

することを特徴とする請求項4に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剂的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

6. Arがフェニル、ピリジルまたは2, 3-ジヒドロベンゾフラニルであり、それぞれが、1~4個のR⁴置換基で任意に置換されていることを特徴とする請求項4に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剂的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

7. AがN、ZがCR²、Arが2, 4-ジクロロフェニル、2, 4-ジメチルフェニルまたは2, 4, 6-トリメチルフェニル、R¹およびR²がCH₃で、R³がNR^{6a}R^{7a}であることを特徴とする請求項6に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剂的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

8. 薬剂的に許容可能な担体および治療上有効な量の請求項4に記載の化合物を含むことを特徴とする医薬組成物。

9. 薬剂的に許容可能な担体および治療上有効な量の請求項6に記載の化合物を含むことを特徴とする医薬組成物。

10. 薬剂的に許容可能な担体および治療上有効な量の請求項7に記載の化合物を含むことを特徴とする医薬組成物。

11. AがNであることを特徴とする請求項4に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剂的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

12. 請求項11に記載の式(2)の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剂的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

13. Arがフェニル、ピリジルまたは2, 3-ジヒドロベンゾフラニルであって、それぞれのArが1~4個のR⁴置換基で任意に置換されることを特徴とする請求項12に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立

体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

14. R^3 が $NR^{6a}R^{7a}$ または OR^7 であることを特徴とする請求項12に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

15. A_r がフェニル、ピリジルまたは2, 3-ジヒドロベンゾフラニルであって、それぞれの A_r が1~4個の R^4 置換基で任意に置換され、 R^3 が $NR^{6a}R^{7a}$ または OR^7 であることを特徴とする請求項12に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

16. Z が CR^2 であることを特徴とする請求項11に記載の式(1)の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

17. A_r がフェニル、ピリジルまたは2, 3-ジヒドロベンゾフラニルであって、それぞれの A_r が1~4個の R^4 置換基で任意に置換されることを特徴とする請求項16に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

18. R^3 が $NR^{6a}R^{7a}$ または OR^7 であることを特徴とする請求項16に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

19. 請求項18に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはそ

の立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体であって、

R^{6a} は独立して、

-H、

- C_1 - C_{10} アルキル、 C_3 - C_{10} アルケニル、 C_3 - C_{10} アルキニル、ハロゲン原子数1~10の C_1 - C_{10} ハロアルキル、 C_2 - C_8 アルコキシアルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、 C_4 - C_{12} シクロアルキルアルキル、 C_5 - C_{10} シクロアルケニル、または C_6 - C_{14} シクロアルケニルアルキル（それぞれの基は、それ

ぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^1$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1~3個の置換基で任意に置換されている)、
 -アリール、アリール(C_1-C_4 アルキル)、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C_1-C_4 アルキル)、複素環式基または複素環(C_1-C_4 アルキル)から選択され、

R^{7a} は独立して、それぞれの場合に、

-H、
 - C_5-C_{10} アルキル、 C_3-C_{10} アルケニル、 C_3-C_{10} アルキニル、ハロゲン原子数1~10の C_1-C_{10} ハロアルキル、 C_2-C_8 アルコキシアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_4-C_{12} シクロアルキルアルキル、 C_5-C_{10} シクロアルケニル、または C_6-C_{14} シクロアルケニルアルキル(それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^1$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1~3個の置換基で任意に置換されている)、
 -アリール、アリール(C_1-C_4 アルキル)、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C_1-C_4 アルキル)、複素環式基または複素環(C_1-C_4 アルキル)から選

択されるか、

あるいは、 NR^6R^7 および $NR^{6a}R^{7a}$ は独立してピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、N-メチルピペラジン、モルホリンまたはチオモルホリン(それぞれの基は、1~3個の C_1-C_4 アルキル基で任意に置換されている)から選択されることを特徴とする請求項18に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

20. 請求項18に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体であって、

R^{6a} および R^{7a} は、同一で、

— C_1 — C_4 アルキルまたは C_3 — C_6 シクロアルキル（それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1 — C_6 アルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1 — C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 $-COR^{15}$ 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^1$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1〜3個の置換基で任意に置換されている）、および

—アリールまたはヘテロアリール、から選択される

ことを特徴とする請求項18に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

21. 請求項18に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体であって、

R^{6a} が、

—H、

— C_1 — C_{10} アルキル、 C_3 — C_{10} アルケニル、 C_3 — C_{10} アルキニル、ハロゲン原子数1〜10の C_1 — C_{10} ハロアルキル、 C_2 — C_8 アルコキシアルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、 C_4 — C_{12} シクロアルキルアルキル、 C_5 — C_{10} シクロアルケニル、または C_6 — C_{14} シクロアルケニルアルキル（それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1 — C_6 アルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1 — C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^1$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールお

よび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されている)、

—アリール、アリール (C_1-C_4 アルキル)、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C_1-C_4 アルキル)、複素環式基または複素環 (C_1-C_4 アルキル) から選択され、

R^{7a} が、

— C_1-C_4 アルキルおよびそれぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換された C_1-C_4 アルキルから選択される

ことを特徴とする請求項18に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

22. 請求項18に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体であって、

R^{6a} および R^{7a} の一方は、

— C_3-C_6 シクロアルキル (それぞれの C_3-C_6 シクロアルキルは、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されている)、

—アリール、

—ヘテロアリールまたは

—複素環式基、から選択され、

R^{6a} および R^{7a} のもう一方は、非置換の C_1-C_4 アルキルである

ことを特徴とする請求項18に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

23. R^{6a} および R^{7a} は独立してHまたは、 C_1-C_{10} アルキルであり、それぞれの C_1-C_{10} アルキルは、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、SH、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1~3個の置換基で任意に置換されていることを特徴とする請求項18に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

24. Arがフェニル、ピリジルまたは2, 3-ジヒドロベンゾフランニルであって、それぞれが、1~4個の R^4 置換基で任意に置換され、 R^3 が $NR^{6a}R^{7a}$ または OR^7 であることを特徴とする請求項16に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

25. 請求項24に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体であって、

R^{6a} は独立して、

-H、

- C_1-C_{10} アルキル、 C_3-C_{10} アルケニル、 C_3-C_{10} アルキニル、ハロゲン原子数1~10の C_1-C_{10} ハロアルキル、 C_2-C_8 アルコキシアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_4-C_{12} シクロアルキルアルキル、 C_5-C_{10} シクロアルケニル、または C_6-C_{14} シクロアルケニルアルキル（それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、SH、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2

R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されている)、

—アリーール、アリーール (C_1-C_4 アルキル)、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール (C_1-C_4 アルキル)、複素環式基または複素環 (C_1-C_4 アルキル) から選択され、

R^{7a} は独立して、それぞれの場合に、

—H、

— C_5-C_{10} アルキル、 C_3-C_{10} アルケニル、 C_3-C_{10} アルキニル、ハロゲン原子数1～10の C_1-C_{10} ハロアルキル、 C_2-C_8 アルコキシアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_4-C_{12} シクロアルキルアルキル、 C_5-C_{10} シクロアルケニル、または C_6-C_{14} シクロアルケニルアルキル (それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリー

ール、ヘテロアリーールおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されている)、

—アリーール、アリーール (C_1-C_4 アルキル)、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール (C_1-C_4 アルキル)、複素環式基または複素環 (C_1-C_4 アルキル) から選択されるか、

あるいは、 NR^6R^7 および $NR^{6a}R^{7a}$ は独立してピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、N-メチルピペラジン、モルホリンまたはチオモルホリン (それぞれの基は、1～3個の C_1-C_4 アルキル基で任意に置換されている) である

ことを特徴とする請求項24に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剂的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

26. 請求項24に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはそ

の立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体であって、

R^{6a} および R^{7a} は、同一で、

— C_1 — C_4 アルキルまたは C_3 — C_6 シクロアルキル（それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1 — C_6 アルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1 — C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 $-COR^{15}$ 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されている）および、

—アリールまたはヘテロアリールから選択される

ことを特徴とする請求項24に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

27. 請求項24に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体であって、

R^{6a} および R^{7a} は、同一で、

— C_1 — C_4 アルキル（それぞれの C_1 — C_4 アルキルは、それぞれの場合に独立して C_1 — C_6 アルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1 — C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 $-COR^{15}$ 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されている）であることを特徴とする

請求項24に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

28. 請求項24に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはそ

の立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体であって、

R^{6a} は、

-H、

- C_1-C_{10} アルキル、 C_3-C_{10} アルケニル、 C_3-C_{10} アルキニル、ハロゲン原子数1~10の C_1-C_{10} ハロアルキル、 C_2-C_8 アルコキシアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_4-C_{12} シクロアルキルアルキル、 C_5-C_{10} シクロアルケニル、または C_6-C_{14} シクロアルケニルアルキル（それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、SH、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1~3個の置換基で任意に置換されている）、

-アリール、アリール（ C_1-C_4 アルキル）、ヘテロアリール、ヘテロアリール（ C_1-C_4 アルキル）、複素環式基または複素環（ C_1-C_4 アルキル）から選択され、

R^{7a} は、

- C_1-C_4 アルキルおよびそれぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、SH、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1~3個の置換基で任意に置換された C_1-C_4 アルキルである

ことを特徴とする請求項24に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

29. 請求項24に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ

体であって、

R^{6a} および R^{7a} の一方は、

— C_3 — C_6 シクロアルキル（それぞれ C_3 — C_6 シクロアルキルは、それぞれの場合に独立して C_1 — C_6 アルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1 — C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されている）、

—アリール、

—ヘテロアリールまたは

—複素環式基、から選択され、

R^{6a} および R^{7a} のもう一方は、非置換の C_1 — C_4 アルキルである

ことを特徴とする請求項24に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体

またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

30. R^{6a} および R^{7a} は独立してHまたは、 C_1 — C_{10} アルキルであり、それぞれの C_1 — C_{10} アルキルは、それぞれの場合に独立して C_1 — C_6 アルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1 — C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されていることを特徴とする請求項24に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

31. 請求項16に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体であって、

-Arは1~4個のR⁴置換基で任意に置換されたフェニル、ピリジルまたは2, 3-ジヒドロベンゾフランであり、

-R³はNR^{6a}R^{7a}またはOR⁷であり、

-R¹およびR²は独立してH、C₁-C₄アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₄-C₁₀シクロアルキルアルキルから選択される

ことを特徴とする請求項16に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

32. 請求項31に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体であって、

R^{6a}は独立して、

-H、

-C₁-C₁₀アルキル、C₃-C₁₀アルケニル、C₃-C₁₀アルキニル、ハロゲン原子数1~10のC₁-C₁₀ハロアルキル、C₂-C₈アルコキシアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₄-C₁₂シクロアルキルアルキル、C₅-C₁₀シクロアルケニル、またはC₆-C₁₄シクロアルケニルアルキル（それぞれの基は、それぞれの場合に独立してC₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、ハロ、C₁-C₄ハロアルキル、シアノ、OR¹⁵、SH、S(O)_nR¹³、COR¹⁵、CO₂R¹⁵、OC(O)R¹³、NR⁸COR¹⁵、N(COR¹⁵)₂、NR⁸CONR¹⁶R¹⁵、NR⁸CO₂R¹³、NR¹⁶R¹⁵、CONR¹⁶R¹⁵、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1~3個の置換基で任意に置換されている）、-アリール、アリール（C₁-C₄アルキル）、ヘテロアリール、ヘテロアリール（C₁-C₄アルキル）、複素環式基または複素環（C₁-C₄アルキル）から選択され、

R^{7a}は、

-H、

-C₅-C₁₀アルキル、C₃-C₁₀アルケニル、C₃-C₁₀アルキニル、ハロゲ

ン原子数1～10の C_1-C_{10} ハロアルキル、 C_2-C_8 アルコキシアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_4-C_{12} シクロアルキルアルキル、 C_5-C_{10} シクロアルケニル、または C_6-C_{14} シクロアルケニルアルキル（それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されている）、
 -アリール、アリール（ C_1-C_4 アルキル）、ヘテロアリール、ヘテロアリール（ C_1-C_4 アルキル）、複素環式基または複素環（ C_1-C_4 アルキル）から選択されるか、

あるいは、 NR^6R^7 および $NR^{6a}R^{7a}$ は独立して、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、N-メチルピペラジン、モルホリンまたはチオモルホリン（それぞれの基は、1～3個の C_1-C_4 アルキル基で任意に置換されている）のいずれかである

ことを特徴とする請求項31に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

33. 請求項31に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体であって、

R^{6a} および R^{7a} は、同一で、

- C_1-C_4 アルキルまたは C_3-C_6 シクロアルキル（それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 $-COR^{15}$ 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されている）お

よび、

—アリールまたはヘテロアリールから選択される

ことを特徴とする請求項31に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

34. 請求項31に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体であって、

R^{6a} および R^{7a} は、同一で、

— C_1 — C_4 アルキル（それぞれの C_1 — C_4 アルキルは、それぞれの場合に独立して C_1 — C_6 アルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1 — C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 $-COR^{15}$ 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されている）である

ことを特徴とする請求項31に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

35. 請求項31に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体であって、

R^{6a} は、

—H、

— C_1 — C_{10} アルキル、 C_3 — C_{10} アルケニル、 C_3 — C_{10} アルキニル、ハロゲン原子数1～10の C_1 — C_{10} ハロアルキル、 C_2 — C_8 アルコキシアルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、 C_4 — C_{12} シクロアルキルアルキル、 C_5 — C_{10} シクロアルケニル、または C_6 — C_{14} シクロアルケニルアルキル（それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1 — C_6 アルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1

$-C_4$ ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されている)、
 -アリール、アリール(C_1-C_4 アルキル)、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C_1-C_4 アルキル)、複素環式基または複素環(C_1-C_4 アルキル)から選択され、

R^{7a} は、

$-C_1-C_4$ アルキルおよびそれぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されている C_1-C_4 アルキルである

ことを特徴とする請求項31に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

36. 請求項31に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体であって、

R^{6a} および R^{7a} の一方は、

$-C_3-C_6$ シクロアルキル (それぞれの C_3-C_6 シクロアルキルは、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されている)、

-アリール、

—ヘテロアリールまたは

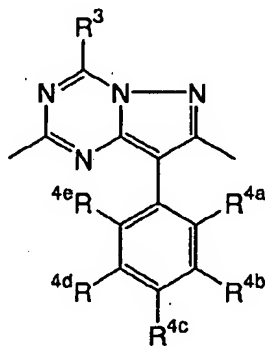
—複素環式基、から選択され、

R^{6a} および R^{7a} のもう一方は、非置換の C_1-C_4 アルキルである

ことを特徴とする請求項31に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

37. R^{6a} および R^{7a} は独立してHまたは、 C_1-C_{10} アルキルであり、それぞれの C_1-C_{10} アルキルは、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、SH、S(O) $_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1~3個の置換基で任意に置換されていることを特徴とする請求項31に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

38. 請求項31に記載の化合物が式(50)の化合物、



式(50)

およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体であって、

R^3 が $-NHCH(n-Pr)_2$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $-N(Et)(n-Bu)$ 、 R^{4a} が Cl 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、

R^3 が $-N(n-Pr)(CH_2cPr)$ 、 R^{4a} が Cl 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、

R^3 が $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} が Cl 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が $-H$ である式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(Et)(n-Bu)$ 、 R^{4a} が Cl 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(Et)(CH_2OMe)$ 、 R^{4a} が Cl 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} が Cl 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、

R^3 が $-N(Et)_2$ 、 R^{4a} が Cl 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(CH_2OEt)_2$ 、 R^{4a} が Cl 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(Et)_2$ 、 R^{4a} が Cl 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、

R^3 が $-N(Me)(Ph)$ 、 R^{4a} が Cl 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、

R^3 が $-N(n-Pr)_2$ 、 R^{4a} が Cl 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であ

り R^{4e} が H である式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(Et)(n-Pr)$ 、 R^{4a} が Cl 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が Me である式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d}

R^3 がHであり R^{4a} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(Et)(CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(Et)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-OEt$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-N(Et)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-N(CH_2CN)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(Me)(CH_2OMe)$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-OCH(Et)(CH_2OMe)$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-N(n-Pr)(CH_2cPr)$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(Me)(CH_2N(Me)_2)$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-N(cPr)(CH_2CH_2CN)$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-N(n-Pr)(CH_2CH_2CN)$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-N(n-Bu)(CH_2CN)$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(Et)(CH_2OMe)$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe

、 R^{4d} がHであり R^{4e} がMeである式(50)の化合物、
 R^3 が $-\text{NHCH}(\text{Et})_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がMeである式(50)の化合物、
 R^3 が $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がMeである式(50)の化合物、

R^3 が $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OMe})_2$ 、 R^{4a} がBr、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-\text{NHCH}(\text{Et})(\text{CH}_2\text{OMe})$ 、 R^{4a} がBr、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-\text{N}(\text{Et})_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がMeである式(50)の化合物、
 R^3 が $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OEt})_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がMeである式(50)の化合物、
 R^3 が $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})(\text{CH}_2\text{OMe})$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がMeである式(50)の化合物、
 R^3 がモルホリノ、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$ 、 R^{4a} がBr、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-\text{NHCH}(\text{Et})_2$ 、 R^{4a} がBr、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-\text{N}(\text{Et})_2$ 、 R^{4a} がBr、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-\text{NH}(\text{c-Pr})$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであ

り R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OMe})_2$ 、 R^{4a} がCN、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $-N(c-Pr)(CH_2CH_2CN)$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がMeである式(50)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がBr、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(CH_2OMe)(CH_2CH_2OMe)$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がBr、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がMeであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がMeであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(Et)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がMeであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-N(Et)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がMeであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(Et)(CH_2OMe)$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(CH_2OMe)(CH_2CH_2OMe)$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-N(c-Pr)(CH_2CH_2CN)$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がMeであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-N(c-Pr)(CH_2CH_2CN)$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が(S)- $NHCH(CH_2OMe)(CH_2CH_2OMe)$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がH、 R^{4d} がH
 であり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がNMe₂、 R^{4d}
 がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(CH_2OMe)(n-Pr)$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} が
 Me、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(CH_2OEt)(Et)$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe
 、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(CH_2OMe)(CH_2CH_2OMe)$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH
 、 R^{4c} がNMe₂、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-N(Et)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d} がHであり R^{4e}
 がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(Et)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d} がHであ
 り R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d} が
 Hであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d}
 がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-N(Et)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がBr、 R^{4d} がHであり R^{4e}

^aがHである式(50)の化合物、

R³が-N(Et)₂、R^{4a}がCl、R^{4b}がH、R^{4c}がMe、R^{4d}がHでありR^{4e}がHである式(50)の化合物、

R³が-NHCH(Et)₂、R^{4a}がCl、R^{4b}がH、R^{4c}がMe、R^{4d}がHでありR^{4e}がHである式(50)の化合物、

R³が-NHCH(Et)₂、R^{4a}がMe、R^{4b}がH、R^{4c}がNMe₂、R^{4d}がHでありR^{4e}がHである式(50)の化合物、

R³が(S)-NHCH(CH₂OMe)(CH₂CH₂OMe)、R^{4a}がMe、R^{4b}がH、R^{4c}がMe、R^{4d}がHでありR^{4e}がHである式(50)の化合物、

R³が-NHCH(CH₂OMe)(CH₂CH₂OMe)、R^{4a}がMe、R^{4b}がH、R^{4c}がMe、R^{4d}がHでありR^{4e}がHである式(50)の化合物、

R³が(S)-NHCH(CH₂OMe)(CH₂CH₂OMe)、R^{4a}がMe、R^{4b}がH、R^{4c}がCl、R^{4d}がHでありR^{4e}がHである式(50)の化合物、

R³が-NHCH(CH₂OMe)(CH₂CH₂OMe)、R^{4a}がMe、R^{4b}がH、R^{4c}がCl、R^{4d}がHでありR^{4e}がHである式(50)の化合物、

R³が-N(c-Pr)(CH₂CH₂CN)、R^{4a}がMe、R^{4b}がH、R^{4c}がCl、R^{4d}がHでありR^{4e}がHである式(50)の化合物、

R³が-NH(Et)(CH₂CN)、R^{4a}がMe、R^{4b}がH、R^{4c}がCl、R^{4d}がHでありR^{4e}がHである式(50)の化合物、

R³が-N(Et)₂、R^{4a}がMe、R^{4b}がMe、R^{4c}がOMe、R^{4d}がHでありR^{4e}がHである式(50)の化合物、

R³が-N(CH₂CH₂OMe)(CH₂CH₂OH)、R^{4a}がCl、R^{4b}がH、R^{4c}がCl、R^{4d}がHでありR^{4e}がHである式(50)の化合物、

R³が-N(CH₂CH₂OMe)₂、R^{4a}がMe、R^{4b}がMe、R^{4c}がOMe、R^{4d}がHでありR^{4e}がHである式(50)の化合物、

R³が-NHCH(Et)₂、R^{4a}がMe、R^{4b}がMe、R^{4c}がOMe、R^{4d}がHでありR^{4e}がHである式(50)の化合物、

R³が-N(CH₂c-Pr)(n-Pr)、R^{4a}がMe、R^{4b}がH、R^{4c}がCl

、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-N(c-Pr)(CH_2CH_2CN)$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がMe、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(Et)_2$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-N(Et)_2$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(Et)(CH_2OMe)$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $-N(Et)_2$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCN、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $-N(c-Pr)(CH_2CH_2CN)$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(CH_2OH)_2$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、および

R^3 が $N(CH_2CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

からなる群から選択されることを特徴とする請求項31に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

39. 前記化合物は、4-(ビス-(2-メトキシエチル)アミノ)-2,7-ジメチル-8-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-[1,5-a]-ピラゾロ-1,3,5-トリアジンであることを特徴とする請求項31に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

40. 前記化合物は、4-(ビス-(2-メトキシエチル)アミノ)-2,7-

ジメチル-8-(2, 5-ジメチル-4-メトキシフェニル)-[1, 5-a]
-ピラゾロ-1, 3, 5-トリアジンであることを特徴とする請求項31に記載
の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、
および薬学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

41. AがCRである請求項4に記載の化合物およびその異性体、その立体異性

体、またはその立体異性体の混合物、および薬学的に許容可能なその塩または
プロドラッグ体。

42. 請求項41に記載の式(2)の化合物およびその異性体、その立体異性体
、またはその立体異性体の混合物、および薬学的に許容可能なその塩またはプ
ロドラッグ体。

43. Arがフェニル、ピリジルまたは2, 3-ジヒドロベンゾフラニルであつ
て、それぞれのArが、1~4個のR⁴置換基で任意に置換されることを特徴と
する請求項42に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその
立体異性体の混合物、および薬学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体

44. R³がNR^{6a}R^{7a}またはOR⁷であることを特徴とする請求項42に記載の
化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、お
よび薬学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

45. Arがフェニル、ピリジルまたは2, 3-ジヒドロベンゾフラニルであつ
て、それぞれのArが、1~4個のR⁴置換基で任意に置換され、R³がNR^{6a}R^{7a}
またはOR⁷であることを特徴とする請求項42に記載の化合物およびその異
性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬学的に許容
可能なその塩またはプロドラッグ体。

46. ZがCR²であることを特徴とする請求項41に記載の式(1)の化合物
およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬
学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

47. Arがフェニル、ピリジルまたは2, 3-ジヒドロベンゾフラニルであつ
て、それぞれのArが、1~4個のR⁴置換基で任意に置換されることを特徴と

する請求項46に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立

体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

48. R^3 が $NR^{6a}R^{7a}$ または OR^7 であることを特徴とする請求項46に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

49. Ar がフェニル、ピリジルまたは2, 3-ジヒドロベンゾフラニルであって、それぞれの Ar が、1~4個の R^4 置換基で任意に置換され、 R^3 が $NR^{6a}R^{7a}$ または OR^7 であることを特徴とする請求項46に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

50. R^{6a} および R^{7a} は独立してHまたは、 C_1-C_{10} アルキルであり、およびそれぞれの C_1-C_{10} アルキルはそれぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1~3個の置換基で任意に置換されることを特徴とする請求項49に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

51. 請求項46に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体であって、

— Ar は1~4個の R^4 置換基で任意に置換されたフェニル、ピリジルまたは2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、

— R^3 は $NR^{6a}R^{7a}$ または OR^7 および

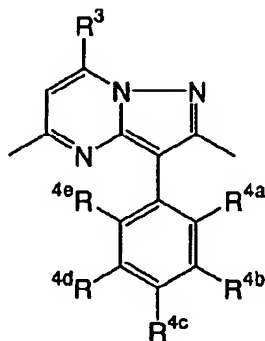
— R^1 および R^2 は独立してH、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、

C₄–C₁₀シクロアルキルアルキルから選択される

ことを特徴とする請求項4 6に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剂的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

5 2. R^{6a}およびR^{7a}は独立してHまたは、C₁–C₁₀アルキルであり、およびそれぞれのC₁–C₁₀アルキルはそれぞれの場合に独立してC₁–C₆アルキル、C₃–C₆シクロアルキル、ハロ、C₁–C₄ハロアルキル、シアノ、OR¹⁵、SH、S(O)_nR¹³、COR¹⁵、CO₂R¹⁵、OC(O)R¹³、NR⁸COR¹⁵、N(COR¹⁵)₂、NR⁸CONR¹⁶R¹⁵、NR⁸CO₂R¹³、NR¹⁶R¹⁵、CONR¹⁶R¹⁵、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されることを特徴とする請求項5 1に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剂的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

5 3. 請求項5 1に記載の化合物が式(5 1)の化合物、



式(5 1)

およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剂的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体であって、

R³が–NHCH(n–Pr)₂、R^{4a}がMe、R^{4b}がH、R^{4c}がMe、R^{4d}がHでありR^{4a}がHである式(5 1)の化合物、

R³が–NHCH(CH₂OMe)₂、R^{4a}がMe、R^{4b}がH、R^{4c}がMe、R^{4d}がHでありR^{4a}がHである式(5 1)の化合物、

R^3 が $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、

R^3 が $-N(c-Pr)(CH_2CH_2CN)$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、

R^3 が $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} が Cl 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、

R^3 が $-NHCH(CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} が Cl 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、

R^3 が $-NHCH(Et)_2$ 、 R^{4a} が Cl 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、

R^3 が $-N(Et)_2$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、

R^3 が $-N(n-Pr)(CH_2CH_2CN)$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、

R^3 が $-N(n-Bu)(CH_2CH_2CN)$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me

e 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、

R^3 が $-NHCH(n-Pr)(CH_2OMe)$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、

R^3 が $-NHCH(Et)_2$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が OMe 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、

R^3 が $-NHCH(CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が OMe 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、

R^3 が $(S)-NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、

R^3 が $-NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、

R^3 が $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、

R^3 が $-NHCH(CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、

R^3 が $-NHCH(n-Pr)(CH_2OMe)$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が OMe 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、

-39-

Me、R^{4d}がHでありR^{4o}がHである式(51)の化合物、
R³が-NHCH(Et)₂、R^{4a}がBr、R^{4b}がH、R^{4c}がOMe、R^{4d}がOMeでありR^{4o}がHである式(51)の化合物、
R³が-NHCH(Et)₂、R^{4a}がBr、R^{4b}がH、R^{4c}がOMe、R^{4d}がHでありR^{4o}がHである式(51)の化合物、
R³が-N(CH₂CH₂OMe)₂、R^{4a}がBr、R^{4b}がH、R^{4c}がOMe、R^{4d}がHでありR^{4o}がHである式(51)の化合物、
R³が-NHCH(CH₂OMe)₂、R^{4a}がBr、R^{4b}がH、R^{4c}がOMe、R^{4d}がHでありR^{4o}がHである式(51)の化合物、
R³が-N(Et)₂、R^{4a}がMe、R^{4b}がH、R^{4c}がCl、R^{4d}がHでありR^{4o}がHである式(51)の化合物、
R³が-N(Et)₂、R^{4a}がCl、R^{4b}がH、R^{4c}がOMe、R^{4d}がOMeでありR^{4o}がHである式(51)の化合物、
R³が-NHCH(Et)₂、R^{4a}がCl、R^{4b}がH、R^{4c}がOMe、R^{4d}がOMeでありR^{4o}がHである式(51)の化合物、
R³が-N(CH₂CH₂OMe)₂、R^{4a}がCl、R^{4b}がH、R^{4c}がCl、R^{4d}がHでありR^{4o}がHである式(51)の化合物、
R³が-NHCH(CH₂OMe)₂、R^{4a}がCl、R^{4b}がH、R^{4c}がCl、R^{4d}がHでありR^{4o}がHである式(51)の化合物、
R³が-N(Pf)(CH₂CH₂CN)、R^{4a}がCl、R^{4b}がH、R^{4c}がCl、R^{4d}がHでありR^{4o}がHである式(51)の化合物、
R³が-N(Bu)(Et)、R^{4a}がCl、R^{4b}がH、R^{4c}がCl、R^{4d}がHでありR^{4o}がHである式(51)の化合物、
R³が-NHCH(Et)CH₂OMe、R^{4a}がCl、R^{4b}がH、R^{4c}がCl、R^{4d}がHでありR^{4o}がHである式(51)の化合物、
R³が-NHCH(Et)₂、R^{4a}がCl、R^{4b}がH、R^{4c}がCl、R^{4d}がHでありR^{4o}がHである式(51)の化合物、
R³が-NHCH(Et)₂、R^{4a}がMe、R^{4b}がH、R^{4c}がMe、R^{4d}がHであ

り R^{4e} が H である式 (51) の化合物、
 R^3 が $-\text{NHCH}(\text{Et})_2$ 、 R^{4a} が Cl、 R^{4b} が H、 R^{4c} が Me、 R^{4d} が H であ
 り R^{4e} が H である式 (51) の化合物、
 R^3 が $-\text{NHCH}(\text{Et})_2$ 、 R^{4a} が Me、 R^{4b} が H、 R^{4c} が Cl、 R^{4d} が H であ
 り R^{4e} が H である式 (51) の化合物、
 R^3 が $-\text{NEt}_2$ 、 R^{4a} が Me、 R^{4b} が H、 R^{4c} が OMe、 R^{4d} が H であり R^{4e} が
 H である式 (51) の化合物、および
 R^3 が $-\text{N}(\text{Pr})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN})$ 、 R^{4a} が Me、 R^{4b} が H、 R^{4c} が OMe
 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式 (51) の化合物、
 からなる群から選択されることを特徴とする請求項 51 に記載の化合物およびそ

の異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に
 許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

54. 前記化合物は、7- (3-ベンチルアミノ) -2, 5-ジメチル-3- (2-
 メチル-4-メトキシフェニル) - [1, 5-a] -ピラゾロピリミジンで
 あることを特徴とする請求項 51 に記載の化合物およびその異性体、その立体異
 性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩また
 はプロドラッグ体。

55. 前記化合物は、7- (ジエチルアミノ) -2, 5-ジメチル-3- (2-
 メチル-4-メトキシフェニル) - [1, 5-a] -ピラゾロピリミジンであるこ
 とを特徴とする請求項 51 に記載の化合物およびその異性体、その立体異性体、
 またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロ
 ドラッグ体。

56. 前記化合物は、7- (N- (3-シアノプロピル) -N-プロピルアミノ
) -2, 5-ジメチル-3- (2, 4-ジメチルフェニル) - [1, 5-a] -
 ピラゾロピリミジンであることを特徴とする請求項 51 に記載の化合物およびそ
 の異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に
 許容可能なその塩またはプロドラッグ体。

57. 薬剤学的に許容可能な担体および治療上有効な量の請求項 4 に記載の化合

物を含むことを特徴とする医薬組成物。

58. 薬剤学的に許容可能な担体および治療上有効な量の請求項24に記載の化合物を含むことを特徴とする医薬組成物。

59. 薬剤学的に許容可能な担体および治療上有効な量の請求項38に記載の化合物を含むことを特徴とする医薬組成物。

60. 薬剤学的に許容可能な担体および治療上有効な量の請求項39に記載の化合物を含むことを特徴とする医薬組成物。

61. 薬剤学的に許容可能な担体および治療上有効な量の請求項40に記載の化合物を含むことを特徴とする医薬組成物。

62. 薬剤学的に許容可能な担体および治療上有効な量の請求項53に記載の化合物を含むことを特徴とする医薬組成物。

63. 薬剤学的に許容可能な担体および治療上有効な量の請求項54に記載の化合物を含むことを特徴とする医薬組成物。

64. 薬剤学的に許容可能な担体および治療上有効な量の請求項55に記載の化合物を含むことを特徴とする医薬組成物。

65. 薬剤学的に許容可能な担体および治療上有効な量の請求項56に記載の化合物を含むことを特徴とする医薬組成物。

66. 治療上有効な量の請求項4に記載の化合物を哺乳類に投与することを特徴とする情動障害、不安、うつ病、頭痛、過敏性腸管症候群、外傷後ストレス障害、核上麻痺、免疫抑制、アルツハイマー病、胃腸管障害、神経性食欲不振または他の摂食障害、薬物嗜癖、薬剤またはアルコール禁断症状、炎症性疾患、心血管疾患または心疾患、受胎能問題、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症、出血性ストレス、肥満症、不妊症、頭部および脊髄外傷、てんかん、卒中、潰瘍、筋萎縮性側索硬化症、低血糖症、または、その障害の治療がCRFへの拮抗によって達成されるもしくは容易になる、CRFが誘発または促進する障害を含むがそれに限定されない障害などの哺乳類における治療法。

67. 治療上有効な量の請求項24に記載の化合物を哺乳類に投与することを特

徴とする情動障害、不安、うつ病、頭痛、過敏性腸管症候群、外傷後ストレス障害、核上麻痺、免疫抑制、アルツハイマー病、胃腸管障害、神経性食欲不振または他の摂食障害、薬物嗜癖、薬剤またはアルコール禁断症状、炎症性疾患、心血管疾患または心疾患、受胎能問題、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症、出血性ストレス、肥満症、不妊症、頭部および脊髄外傷、てんかん、卒中、潰瘍、筋萎縮性側索硬化症、低血糖症、または、その障害の治療がCRFへの拮抗によって達成されるもしくは容易になる、CRFが誘発または促進する障害を含むがそれに限定されない障害などの哺乳類における治療法。

68. 治療上有効な量の請求項38に記載の化合物を哺乳類に投与することの特徴とする情動障害、不安、うつ病、頭痛、過敏性腸管症候群、外傷後ストレス障害、核上麻痺、免疫抑制、アルツハイマー病、胃腸管障害、神経性食欲不振または他の摂食障害、薬物嗜癖、薬剤またはアルコール禁断症状、炎症性疾患、心血管疾患または心疾患、受胎能問題、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症、出血性ストレス、肥満症、不妊症、頭部および脊髄外傷、てんかん、卒中、潰瘍、筋萎縮性側索硬化症、低血糖症、または、その障害の治療がCRFへの拮抗によって達成されるもしくは容易になる、CRFが誘発または促進する障害を含むがそれに限定されない障害などの哺乳類における治療法。

69. 治療上有効な量の請求項39に記載の化合物を哺乳類に投与することの特徴とする情動障害、不安、うつ病、頭痛、過敏性腸管症候群、外傷後ストレス障害、核上麻痺、免疫抑制、アルツハイマー病、胃腸管障害、神経性食欲不振または他の摂食障害、薬物嗜癖、薬剤またはアルコール禁断症状、炎症性疾患、心血管疾患または心疾患、受胎能問題、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症、出血性ストレス、肥満症、不妊症、頭部および脊髄外傷、てんかん、卒中、潰瘍、筋萎縮性側索硬化症、低血糖症、または、その障害の治療がCRFへの拮抗によって達成されるもしくは容易になる、CRFが誘発または促進する障害を含むがそれに限定されない障害などの哺乳類における治療法。

70. 治療上有効な量の請求項40に記載の化合物を哺乳類に投与することの特徴とする情動障害、不安、うつ病、頭痛、過敏性腸管症候群、外傷後ストレス障

害、核上麻痺、免疫抑制、アルツハイマー病、胃腸管障害、神経性食欲不振または他の摂食障害、薬物嗜癖、薬剤またはアルコール禁断症状、炎症性疾患、心血管疾患または心疾患、受胎能問題、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症、出血性ストレス、肥満症、不妊症、頭部および脊髄外傷、てんかん、卒中、潰瘍、筋萎縮性側索硬化症、低血糖症、または、その障害の治療がCRFへの拮抗によって達成されるもしくは容易になる、CRFが誘発または促進する障害を含むがそれに限定されない障害などの哺乳類における治療法。

71. 治療上有効な量の請求項53に記載の化合物を哺乳類に投与することの特徴とする情動障害、不安、うつ病、頭痛、過敏性腸管症候群、外傷後ストレス障害、核上麻痺、免疫抑制、アルツハイマー病、胃腸管障害、神経性食欲不振または他の摂食障害、薬物嗜癖、薬剤またはアルコール禁断症状、炎症性疾患、心血管疾患または心疾患、受胎能問題、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症、出血性ストレス、肥満症、不妊症、頭部および脊髄外傷、てんかん、卒中、潰瘍、筋萎縮性側索硬化症、低血糖症、または、その障害の治療がCRFへの拮抗によって達成されるもしくは容易になる、CRFが誘発または促進する障害を含むがそれに限定されない障害などの哺乳類における治療法。

72. 治療上有効な量の請求項54に記載の化合物を哺乳類に投与することの特徴とする情動障害、不安、うつ病、頭痛、過敏性腸管症候群、外傷後ストレス障害、核上麻痺、免疫抑制、アルツハイマー病、胃腸管障害、神経性食欲不振または他の摂食障害、薬物嗜癖、薬剤またはアルコール禁断症状、炎症性疾患、心血管疾患または心疾患、受胎能問題、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症、出血性ストレス、肥満症、不妊症、頭部および脊髄外傷、てんかん、卒中、潰瘍、筋萎縮性側索硬化症、低血糖症、または、その障害の治療がCRFへの拮抗によって達成されるもしくは容易になる、CRFが誘発または促進する障害を含むがそれ

れに限定されない障害などの哺乳類における治療法。

73. 治療上有効な量の請求項55に記載の化合物を哺乳類に投与することの特徴とする情動障害、不安、うつ病、頭痛、過敏性腸管症候群、外傷後ストレス障

害、核上麻痺、免疫抑制、アルツハイマー病、胃腸管障害、神経性食欲不振または他の摂食障害、薬物嗜癖、薬剤またはアルコール禁断症状、炎症性疾患、心血管疾患または心疾患、受胎能問題、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症、出血性ストレス、肥満症、不妊症、頭部および脊髄外傷、てんかん、卒中、潰瘍、筋萎縮性側索硬化症、低血糖症、または、その障害の治療がCRFへの拮抗によって達成されるもしくは容易になる、CRFが誘発または促進する障害を含むがそれに限定されない障害などの哺乳類における治療法。

74. 治療上有効な量の請求項56に記載の化合物を哺乳類に投与することの特徴とする情動障害、不安、うつ病、頭痛、過敏性腸管症候群、外傷後ストレス障害、核上麻痺、免疫抑制、アルツハイマー病、胃腸管障害、神経性食欲不振または他の摂食障害、薬物嗜癖、薬剤またはアルコール禁断症状、炎症性疾患、心血管疾患または心疾患、受胎能問題、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症、出血性ストレス、肥満症、不妊症、頭部および脊髄外傷、てんかん、卒中、潰瘍、筋萎縮性側索硬化症、低血糖症、または、その障害の治療がCRFへの拮抗によって達成されるもしくは容易になる、CRFが誘発または促進する障害を含むがそれに限定されない障害などの哺乳類における治療法。

【発明の詳細な説明】

アゾロトリアジン類およびアゾロピリミジン類

発明の分野

本発明は、ある種の〔1, 5-a〕-ピラゾロ-1, 3, 5-トリアジン類、〔1, 5-a〕-1, 2, 3-トリアゾロ-1, 3, 5-トリアジン類、〔1, 5-a〕-ピラゾロ-ピリミジン類および〔1, 5-a〕-1, 2, 3-トリアゾロ-ピリミジン類を投与することによる、主要うつ病、不安関連疾患、外傷後ストレス障害、核上麻痺および摂食障害などを含む精神医学的障害および神経医学的疾患の治療ならびに免疫学的疾患、心血管疾患または心疾患、および精神病理学的障害およびストレスに関連する結腸過敏症の治療に関する。

発明の背景

副腎皮質刺激ホルモン放出因子（以下CRFと呼ぶ）は、41個のアミノ酸からなるペプチドであり、下垂体前葉からのプロ・オピオメラノコルチン(POMC)由来のペプチド分泌の主要な生理学的調節物質である(J. Rivier他、Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)、80巻、4851ページ、1983年；W. Vale他、Science、213巻、1394ページ、1981年)。下垂体における内分泌性の役割に加え、CRFの免疫組織化学的局在化が明らかにしたことは、このホルモンが中枢神経系の視床下部外に広く分布し、脳における神経伝達物質または神経調節物質の役割と調和しながら、広範囲な自律性、電気生理学および行動性作用を生み出すことである(W. Vale他、Rec. Prog. Horm. Res. 39巻、245ページ、1983年；G. F. Koob、Persp. Behav. Med. 2巻、39ページ、1985年；E. B. De Souza他、J. Neurosci. 5巻、3189ページ、1985年)。CRFが、生理学的、心理学的および免疫学的ストレスに対する免疫系応答の統合に重要な役割を果たしているとの証拠もある(J. E. Blalock、Physiological Reviews、69巻、1ページ、1989年；J. E. Morley、Life Sci. 41巻、527ページ、1987年)。

臨床データは、CRFがうつ病、不安関連疾患および摂食障害を含む精神医学

的障害および神経医学的疾患で役割を有している証拠を提供している。アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、進行性核上麻痺および筋萎縮

性側索硬化症といった中枢神経系のCRFニューロンの機能不全に関連する疾患の病因論および病態生理学においても、CRFの役割が仮定されてきた (E. B. De Souza, Hosp. Practice, 23巻、59ページ、1988年を参照のこと)。

情動障害または主要うつ病において、薬剤投与していない患者の脳脊髄液 (CSF) 中のCRF濃度は顕著に増加する (C. B. Nemeroff他、Science, 226巻、1342ページ、1984年; C. M. Banki他、Am. J. Psychiatry, 144巻、873ページ、1987年; R. D. France他、Biol. Psychiatry, 28巻、86ページ、1988年; M. Arato他、Biol Psychiatry, 25巻、355ページ、1989年)。さらに、自殺者の前頭皮質中のCRF受容体密度も有意に減少し、これはCRFの過分泌と一致する (C. B. Nemeroff他、Arch. Gen. Psychiatry, 45巻、577ページ、1988年)。また、うつ病患者では、(静注投与された) CRFに対する副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の応答鈍化が観察されている (P. W. Gold他、Am. J. Psychiatry, 141巻、619ページ、1984年; F. Holsboer他、Psychoneuroendocrinology, 9巻、147ページ、1984年; P. W. Gold他、New Eng. J. Med. 314巻、1129ページ、1986年)。ラットおよびヒト以外の霊長類における前臨床試験も、CRFの過分泌がヒトのうつ病に見られる症状に関与しているという仮説をさらに支持する結果を提供している (R. M. Sapolsky, Arch. Gen. Psychiatry, 46巻、1047ページ、1989年)。三環系抗うつ剤がCRF濃度を変化させ、脳内の多数のCRF受容体を調節しているという予備的証拠もある (Grigoriadis他、Neuropsychopharmacology, 2巻、53ページ、1989年)。

不安関連疾患の病因論においても、CRFの役割が仮定されてきた。CRFは、動物において不安産生 (anxiogenic) 作用を生み出し、ベンゾジアゼピン/非ベンゾジアゼピン抗不安薬とCRF間の相互作用が、様々な行動性不安モデルで明らかにされてきた (D. R. Britton他、Life Sci. 31巻、363ページ、1982年; C. W. BerridgeおよびA. J. Dunn Regul. Peptides, 16巻、83ページ、1986年)。CRF受容体拮抗剤と推定されている α -ラセンヒツジCRF (9-41) を用いた、様々な行動性事例における予備的試験は、拮抗剤が、ベンゾジアゼピン類と同質

の「抗不安薬様」作用を生みだすことを明らかにしている (C.W. BerridgeおよびA. J. Dunn *Horm. Behav.* 21巻、393ページ、1987年、*Brain Research Reviews*、15巻、71ページ、1990年)。神経化学的、内分泌および受容体結合試験はすべてCRFとベンゾジアゼピン系抗不安薬間の相互作用を明らかにし、これらの疾患に対するCRFの関与を示すこれまで以上の証拠を提供した。クロルジアゼポキシドは、ラットの葛藤試験(conflict test) (K.T. Britton他、*Psychopharmacology*、86巻、170ページ、1985年；K.T. Britton他、*Psychopharmacology*、94巻、306ページ、1988年) および音驚愕試験(acoustic startle test) (N.R. Swerdlow他、*Psychopharmacology*、88巻、147ページ、1986年) のいずれにおいても、CRFの「不安産生」作用を弱める。ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤(Ro15-1788)は、オペラント葛藤試験でのみ行動性活性を欠くものの、用量依存的にCRFの作用を逆転させ、一方、ベンゾジアゼピン逆作用薬(FG7142)はCRFの作用を亢進した (K.T. Britton他、*Psychopharmacology*、94巻、306ページ、1988年)。

通常の抗不安薬および抗うつ薬が治療効果を生み出すための作用機構および部位は推定の域を出ないままである。しかし、これらの薬物が、前記疾患に認められるCRF過分泌の抑制に関与しているという仮説はたてられていた。特に興味深いのは、様々な行動性事例におけるCRF受容体拮抗剤(α -ラセンヒツジCRF₉₋₄₁)の作用を調べた予備的試験で、CRF拮抗剤が、ベンゾジアゼピン類と同質の「抗不安薬様」作用を生みだすことが明らかにされたことである (G.F. KoobおよびK.T. Britton. *Corticotropin-Releasing Factor: Basic and Clinical Studies of a Neuropeptide*, E. B. De SouzaおよびC. B. Nemeroff編、CRC Press、221ページ、1990年を参照のこと)。

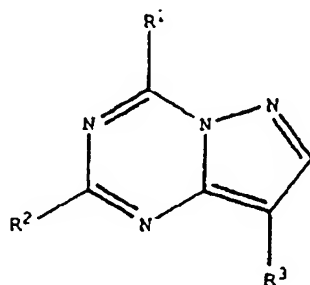
幾つかの出版物が副腎皮質刺激ホルモン放出因子拮抗剤化合物類および精神医学的障害および神経医学的疾患の治療におけるそれらの用途を記載している。このような出版物には、例えば、DuPont Merck PCT出願US94/11050、Pfizer WO95/33750、Pfizer WO95/34563、Pfizer WO95/33727およびPfizer EP 0778 277 A1がある。

知る限りにおいて、[1, 5-a]-ピラゾロー-1, 3, 5-トリアジン類、

[1, 5-a] - 1, 2, 3-トリアゾロー-1, 3, 5-トリアジン類、[1,

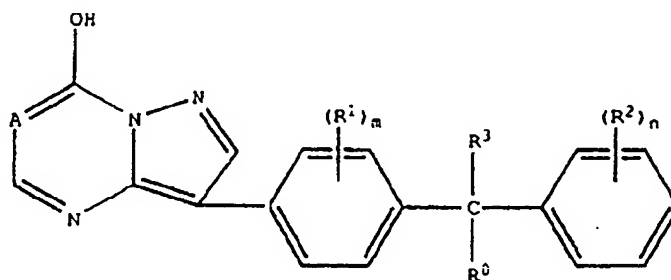
5-a] - ピラゾローピリミジン類および [1, 5-a] - 1, 2, 3-トリアゾローピリミジン類が精神医学的障害および神経医学的疾患治療に有用な副腎皮質刺激ホルモン放出因子拮抗剤化合物として過去に報告されたことはない。しかし、これらの化合物のいくつかを別の用途に用いることを教示する出版物があった。

例えば、EP 0 269 859 (Otsuka, 1988年) は、次式で表され、



上式で、 R^1 がOHまたはアルカノイル、 R^2 がH、OH、またはSHで、 R^3 が不飽和複素環式基、ナフチルまたは置換フェニルであるピラゾロトリアジン化合物類を開示し、この化合物類がキサンチンオキシダーゼ阻害活性を有し痛風の治療に有用であると述べている。

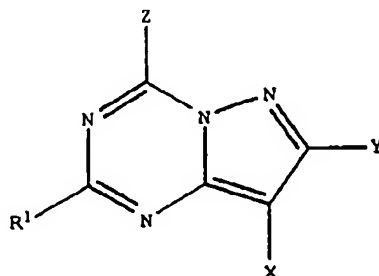
EP 0 594 149 (Otsuka, 1994年) は、次式で表され、



上式で、AがCHまたはN、 R^0 および R^3 がHまたはアルキル、 R^1 および R^2 がH、アルキル、アルコキル、アルキルチオ、ニトロなどであるピラゾロトリアジンおよびピラゾロピリミジン化合物類を開示し、この化合物類が男性ホルモンを

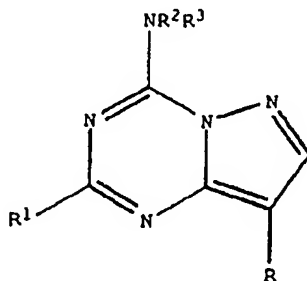
阻害し、良性前立腺肥大および前立腺癌の治療に有用であると述べている。

米国特許第 3, 910, 907 号 (ICI, 1975 年) は、次式で表され、



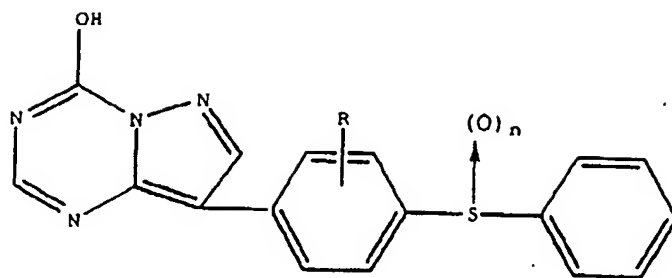
上式で、 R^1 が CH_3 、 C_2H_5 または C_6H_5 、 X が H 、 C_6H_5 、 $m-CH_3C_6H_4$ 、 CN 、 $COOEt$ 、 Cl 、 I または Br 、 Y が H 、 C_6H_5 、 $o-CH_3C_6H_4$ 、または $p-CH_3C_6H_4$ で、 Z が OH 、 H 、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_6H_5 、 $n-C_3H_7$ 、 $i-C_3H_7$ 、 SH 、 SCH_3 、 NHC_4H_9 、または $N(C_2H_5)_2$ であるピラゾロトリアジン類を開示し、この化合物類が気管支拡張剤として有用な c-A MP ホスホジエステラーゼ阻害剤であると述べている。

米国特許第 3, 995, 039 号は、次式で表され、



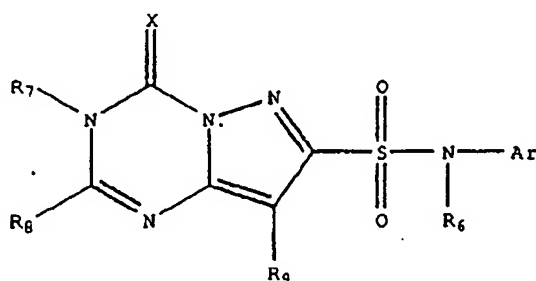
上式で、 R^1 が H またはアルキル、 R^2 が H またはアルキル、 R^3 が H 、アルキル、アルカノイル、カルバモイル、または低級アルキルカルバモイルで、 R がピリジル、ピリミジニル、またはピラジニルであるピラゾロトリアジン類を開示し、この化合物類が気管支拡張剤として有用であると述べている。

米国特許第 5, 137, 887 号は、次式で表され、



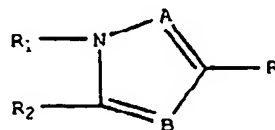
上式で、Rが低級アルコキシであるピラゾロトリアジン類を開示し、この化合物類がキサンチンオキシダーゼ阻害剤であり、痛風の治療に有用であると教示している。

米国特許第4, 892, 576号は、次式で表され、



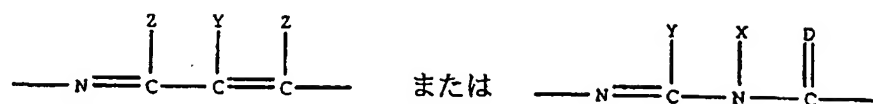
上式で、XがOまたはS、Arがフェニル、ナフチル、ピリジルまたはチエニル基、R₆~R₈がH、アルキルなどで、R₉がH、アルキル、フェニルなどであるピラゾロトリアジン類を開示している。この特許は、この化合物類が除草剤および植物成長調節剤として有用であると述べている。

米国特許第5, 484, 760号およびWO 92/10098は、次式で表され、



上式で、AがN、BがCR₃、R₃がフェニルまたは置換フェニルなどであることができ、Rが-N(R₄)SO₂R₅または-SO₂N(R₆)R₇であり、R₁およ

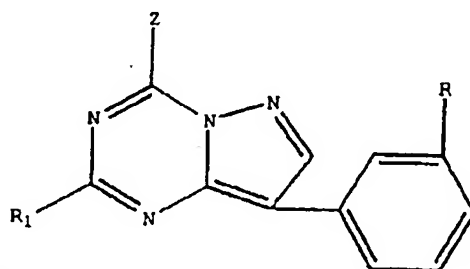
びR₂が一緒になって、



を形成することもあり、

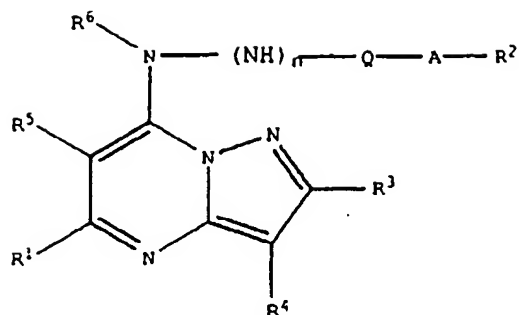
ここで、X、Y、およびZがH、アルキル、アシルなどで、DがOまたはSである除草性化合物を他の材料中に含有する、除草性組成物を開示している。

米国特許第3, 910, 907号およびSenga他 (J. Med. Chem. 25巻、243～249ページ、1982年) は、次式で表され、



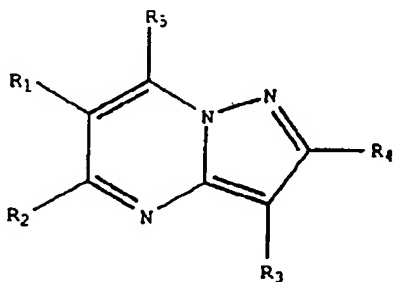
上式で、ZがH、OH、CH₃、C₂H₅、C₆H₅、n-C₃H₇、i s o-C₃H₇、SH、SCH₃、NH (n-C₄H₉)、またはN (C₂H₅)₂、RがHまたはCH₃でR₁がCH₃またはC₂H₅であるトリアゾロトリアジン類c AMPホスホジエステラーゼ阻害剤を開示している。この参考文献は、c AMPホスホジエステラーゼ阻害剤が有効であると考えられる喘息、真性糖尿病、女性の受胎調節、男性の不妊症、乾せん、血栓症、不安および高血圧の八つの治療分野を列举している。

WO 95/35298 (Otsuka, 1995年) は、ピラゾロピリミジン類を開示し、それらの化合物が鎮痛剤として有用であると述べている。化合物は次式で表され、



上式で、Qはカルボニルまたはスルホニル、nは0または1、Aは単結合、アルキレンまたはアルケニレン、R¹はH、アルキルなど、R²はナフチル、シクロアルキル、ヘテロアリール、置換フェニルまたはフェノキシ、R³はH、アルキルまたはフェニル、R⁴はH、アルキル、アルコキシカルボニル、フェニルアルキル、任意にフェニルチオで置換されたフェニル、またはハロゲン、R⁵およびR⁶はHまたはアルキルである。

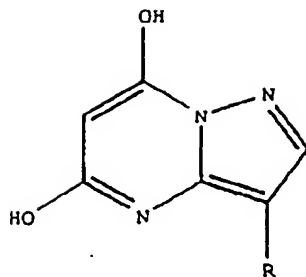
EP 0 591 528 (Otsuka, 1991年) は、次式で表され、



上式で、R₁、R₂、R₃およびR₄がH、カルボキシル、アルコキシカルボニル、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、またはフェニル、R₅がSR₆またはNR₇R₈、R₆がピリジルまたは任意に置換されたフェニル、R₇およびR₈が

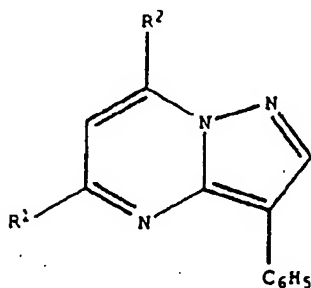
Hまたは任意に置換されたフェニルである抗炎症剤として用いる、ピラゾロピリミジン類を開示している。

Springer他(J. Med. Chem. 19巻、2号、291~296ページ、1976年)およびSpringer米国特許第4021, 556号および第3, 920, 652号は、次式で表され、



上式で、Rがフェニル、置換フェニルまたはピリジルであるピラゾロピリミジン類、およびそれらのキサンチンオキシダーゼを阻害する能力に基づき、痛風を治療するためのそれらの用途を開示している。

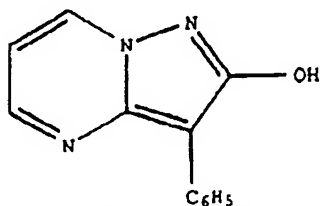
Joshi他 (J. Prakt. Chemie, 321巻、2号、341～344ページ、1979年) は、次式で表され、



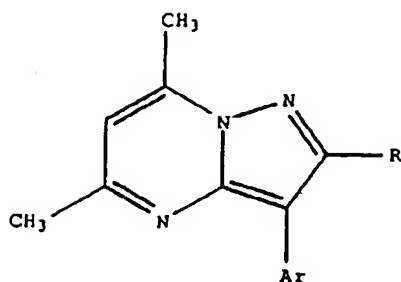
上式で、R¹がCF₃、C₂F₅、またはC₆H₄Fで、R²がCH₃、C₂H₅、CF₃、またはC₆H₄Fである化合物を開示している。

Maquestiau他 (Bull. Soc. Belg. 101巻、2号、131～136ページ、1992年) は

次式の、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンを開示している。



Ibrahim他 (Arch. Pharm. (Weinheim)、320巻、487～491ページ、1987年) は、次式で表され、



上式で、RがNH₂またはOH、Arが4-フェニル-3-シアノ-2-アミノピリド-2-イルであるピラゾロ[1,5-a]ピリミジン類を開示している。

アゾロピリミジン類を開示しているその他の参考文献には、EP O 511 528 (Otsuka, 1992年)、米国特許第4,997,940号 (Dow, 1991年)、EP O 374 448 (Nissan, 1990年)、米国特許第4,621,556号 (ICN, 1997年)、EP O 531 901 (Fujisawa, 1993年)、米国特許第4,567,263号 (BASF, 1986年)、EP O 662 477 (Isagro, 1995年)、DE 4 243 279 (Bayer, 1994年)、米国特許第5,397,774号 (Upjohn, 1995年)、EP O 521 622 (Upjohn, 1993年)、WO 94/109017 (Upjohn, 1994年)、J. Med. Chem. 24巻、610~613ページ、1981年およびJ. Het. Chem. 22巻、601ページ、1985年、が含まれていた。

発明の概要

本発明の一態様では、新規化合物、医薬組成物および情動障害、不安、うつ病、過敏性腸管症候群、外傷後ストレス障害、核上麻痺、免疫抑制、アルツハイマー病、胃腸管障害、神経性食欲不振または他の摂食障害、薬剤またはアルコール禁断症状、薬物嗜癖、炎症性疾患、受胎能問題などの治療、その障害の治療がCRFへの拮抗によって達成されるもしくは容易になる、CRFが誘発または促進する障害を含むがそれに限定されない障害、または慢性関節リウマチおよび変形性関節症、疼痛、喘息、乾せんおよびアレルギーなどの炎症性障害より選択される疾患；全般的な不安関連疾患；恐慌性、恐怖性、強迫性障害；外傷後ストレス障害；ストレス性睡眠障害；線維筋痛症などの疼痛知覚；主要うつ病を含むうつ病

、単一発作性うつ病、再発性うつ病、被虐待児うつ病、および分娩後うつ病などの気分障害；気分変調；双極性疾患（bipolar disorders）；循環気質；疲労症候群；ストレス性頭痛；癌、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症；アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチントン舞蹈病などの神経変性疾患；潰瘍、過敏性腸管症候群、クローン病、結腸癌、下痢、および精神病理学的障害またはストレスに関連する術後のイレウスおよび結腸過敏症；神経性食欲不振または神経性過食症などの摂食障害；出血性ストレス；ストレス性精神病性エピソード；甲状腺機能正常の洞不全症候群；抗利尿ホルモン（ADH）不適合症候群；肥満症；不妊症；頭部外傷；脊髄外傷；虚血性ニューロン損傷（例えば、脳海馬虚血などの脳虚血）；興奮毒性のニューロン損傷；てんかん；高血圧、頻脈およびうつ血性心不全などを含む心血管障害および心障害；卒中；ストレス性免疫機能不全を含む免疫機能不全（例えば、ストレス性発熱、ブタのストレス症候群、ウシの船積熱、ウマの発作性細動、およびニワトリの閉所飼育誘発性の機能不全、ヒツジの剪毛ストレスあるいはイヌのヒト動物相互作用性ストレス）；筋肉痙攣；尿失禁；アルツハイマー型老年痴呆；多梗塞性痴呆；筋萎縮性側索硬化症；化学物質依存性または化学物質中毒（例えば、アルコール、コカイン、ヘロイン、ベンゾジアゼピン系薬、または他の薬剤）；薬剤またはアルコール禁断症状；骨粗しょう症；社会心理学的こびと症および低血糖症の哺乳類における治療に用いることができる方法を提供する。

本発明は、副腎皮質刺激ホルモン放出因子受容体と結合することによってCRF分泌の不安産生性作用を変化させる新規な化合物を提供する。本発明の化合物は、精神医学的障害および神経医学的疾患、不安関連疾患、外傷後ストレス障害、核上麻痺および摂食障害ならびに免疫学的、心血管疾患または心疾患、および精神病理学的障害およびストレスに関連する結腸過敏症の哺乳類における治療に有用である。

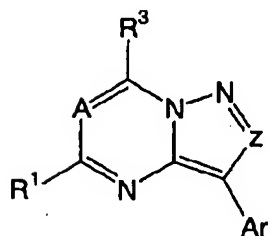
本発明の別の態様では、副腎皮質刺激ホルモン放出因子の拮抗剤として有用な式（1）および（2）（後述の）の新規化合物を提供する。本発明の化合物は、副腎皮質刺激ホルモン放出因子の拮抗剤としての活性を示し、CRFの過分泌を

抑制するようである。本発明は、式（１）および（２）の前記化合物を含有する医薬組成物、およびＣＲＦ過分泌の抑制および／または不安産生性の疾患の治療に前記化合物を用いる方法も含む。

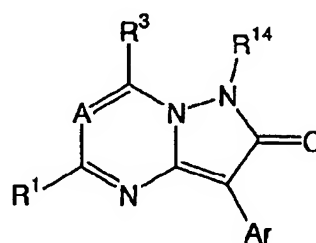
本発明の別の態様では、本発明によって提供される化合物（および特に本発明の標識化合物）は、可能性のある薬剤のＣＲＦ受容体結合能を測定する際の標準品および試薬としても有用である。

発明の詳細な説明

〔１〕本発明は、情動障害、不安、うつ病、頭痛、過敏性腸管症候群、外傷後ストレス障害、核上麻痺、免疫抑制、アルツハイマー病、胃腸管障害、神経性食欲不振または他の摂食障害、薬物嗜癖、薬剤またはアルコール禁断症状、炎症性疾患、心血管疾患または心疾患、受胎能問題、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）感染症、出血性ストレス、肥満症、不妊症、頭部および脊髄外傷、てんかん、卒中、潰瘍、筋萎縮性側索硬化症、低血糖症、または、その障害の治療がＣＲＦへの拮抗によって達成されるもしくは容易になる、ＣＲＦが誘発または促進する障害を含むがそれに限定されない障害などの哺乳類における治療法であって、式（１）および（２）の化合物、



(1)



(2)

およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体の治療上の有効量を哺乳類に投与することを含み、

上式で、

Aは、NまたはCRであり、

Zは、NまたはCR²であり、

Arは、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、トリアジニル、フラニル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロベンゾチエニル、インダニル、1, 2-ベンゾピラニル、3, 4-ジヒドロ-1, 2-ベンゾピラニル、テトラリニル（それぞれのArは、1~5個のR⁴基で任意に置換され、それぞれのArは不飽和炭素原子に結合している）から選択され、

Rは独立して、それぞれの場合にH、C₁-C₄アルキル、C₂-C₄アルケニル、C₂-C₄アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、C₄-C₇シクロアルキルアルキル、ハロ、CN、C₁-C₄ハロアルキルから選択され、

R¹は独立して、それぞれの場合にH、C₁-C₄アルキル、C₂-C₄アルケニ

ル、C₂-C₄アルキニル、ハロ、CN、C₁-C₄ハロアルキル、C₁-C₁₂ヒドロキシアルキル、C₂-C₁₂アルコキシアルキル、C₂-C₁₀シアノアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₄-C₁₀シクロアルキルアルキル、NR⁹R¹⁰、C₁-C₄アルキル-NR⁹R¹⁰、NR⁹COR¹⁰、OR¹¹、SHまたはS(O)_nR¹²から選択され、

R²は、H、C₁-C₄アルキル、C₂-C₄アルケニル、C₂-C₄アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、C₄-C₁₀シクロアルキルアルキル、C₁-C₄ヒドロキシアルキル、ハロ、CN、-NR⁶R⁷、NR⁹COR¹⁰、-NR⁶S(O)_nR⁷、S(O)_nNR⁶R⁷、C₁-C₄ハロアルキル、-OR⁷、SHまたは-S(O)_nR¹²から選択され、

R³は、

-H、OR⁷、SH、S(O)_nR¹³、COR⁷、CO₂R⁷、OC(O)R¹³、NR⁸COR⁷、N(COR⁷)₂、NR⁸CONR⁶R⁷、NR⁸CO₂R¹³、NR⁶R⁷、NR^{6a}R^{7a}、N(OR⁷)R⁶、CONR⁶R⁷、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基、

または

-C₁-C₁₀アルキル、C₂-C₁₀アルケニル、C₂-C₁₀アルキニル、C₃-C

$_8$ シクロアルキル、 C_5-C_8 シクロアルケニル、 C_4-C_{12} シクロアルキルアルキルまたは C_6-C_{10} シクロアルケニルアルキル（それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1~3個の置換基で任意に置換されている）から選択され、

R^4 は独立して、それぞれの場合に C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル

C_2-C_{10} アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_4-C_{12} シクロアルキルアルキル、 NO_2 、ハロ、 CN 、 C_1-C_4 ハロアルキル、 NR^6R^7 、 NR^8COR^7 、 $NR^8CO_2R^7$ 、 COR^7 、 OR^7 、 $CONR^6R^7$ 、 $CO(NOR^9)R^7$ 、 CO_2R^7 、または $S(O)_nR^7$ （ C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキルおよび C_4-C_{12} シクロアルキルアルキルのそれぞれは、それぞれの場合に独立して C_1-C_4 アルキル、 NO_2 、ハロ、 CN 、 NR^6R^7 、 NR^8COR^7 、 $NR^8CO_2R^7$ 、 COR^7 、 OR^7 、 $CONR^6R^7$ 、 CO_2R^7 、 $CO(NOR^9)R^7$ 、または $S(O)_nR^7$ から選択される1~3個の置換基で任意に置換されている）から選択され、

R^6 および R^7 、 R^{6a} および R^{7a} は独立して、それぞれの場合に、

-H、

- C_1-C_{10} アルキル、 C_3-C_{10} アルケニル、 C_3-C_{10} アルキニル、ハロゲン原子数1~10個の C_1-C_{10} ハロアルキル、 C_2-C_8 アルコキシアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_4-C_{12} シクロアルキルアルキル、 C_5-C_{10} シクロアルケニル、または C_6-C_{14} シクロアルケニルアルキル（それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^1$

⁵、 $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{R}^{15}$ 、 $\text{CONR}^{16}\text{R}^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されている)、
-アリール、アリール (C_1-C_4 アルキル)、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C_1-C_4 アルキル)、複素環式基または複素環 (C_1-C_4 アルキル) から選択されるか、

あるいは、 NR^6R^7 および $\text{NR}^{6a}\text{R}^{7a}$ が独立してピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、N-メチルピペラジン、モルホリンまたはチオモルホリン (それぞれの基は、1～3個の C_1-C_4 アルキル基で任意に置換されている) であり、

R^8 は独立して、それぞれの場合にHまたは C_1-C_4 アルキルから選択され、
 R^9 および R^{10} は独立して、それぞれの場合にH、 C_1-C_4 アルキル、または C_3-C_6 シクロアルキルから選択され、
 R^{11} はH、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキルまたは C_3-C_6 シクロアルキルから選択され、
 R^{12} は C_1-C_4 アルキルまたは C_1-C_4 ハロアルキルであり、
 R^{13} は C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_2-C_8 アルコキシアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_4-C_{12} シクロアルキルアルキル、アリール、アリール (C_1-C_4 アルキル) -、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C_1-C_4 アルキル) -から選択され、
 R^{14} は、 C_1-C_{10} アルキル、 C_3-C_{10} アルケニル、 C_3-C_{10} アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_4-C_{12} シクロアルキルアルキル (それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、SH、S (O) $_n\text{R}^{15}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^8\text{COR}^{15}$ 、 $\text{N}(\text{COR}^{15})_2$ 、 $\text{NR}^8\text{CONR}^{16}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{R}^{15}$ 、 $\text{CONR}^{16}\text{R}^{15}$ 、および C_1-C_6 アルキルチオ、 C_1-C_6 アルキルスルフィニルおよび C_1-C_6 アルキルスルホニルから選択される1～3個の置換基で任意に置換されている) から選択され、
 R^{15} および R^{16} は独立して、それぞれの場合にH、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_4-C_{16} シクロアルキルアルキル (S (O) $_n\text{R}^{15}$ の場合

、 R^{15} はHではない) から選択され、

アリールは、フェニルまたはナフチル(それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{15}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{15}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、および $CONR^{16}R^{15}$ から選択される1~5個の置換基で任意に置換されている) から選択され、

ヘテロアリールは、ピリジル、ピリミジニル、トリアジニル、フラニル、ピラニル、キノリニル、イソキノリニル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、2, 3-ジヒドロベンゾチエニルまたは2, 3-ジヒドロベンゾフラニル(それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $-COR^{15}$ 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{15}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{15}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、および $CONR^{16}R^{15}$ から選択される1~5個の置換基で任意に置換されている) から選択され、

複素環式基は、飽和または部分的に飽和されたヘテロアリール(それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{15}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{15}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、および $CONR^{16}R^{15}$ から選択される1~5個の置換基で任意に置換されている) から選択され、

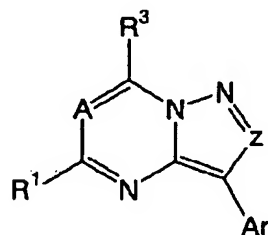
n は独立して、それぞれの場合に0、1または2である。

[2] 本発明の好ましい方法は、式(1)または(2)で表され、 Ar がフェニ

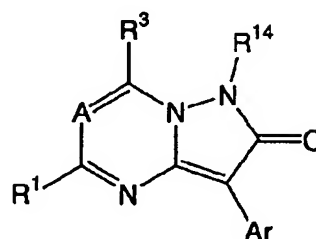
ル、ピリジル、または2, 3-ジヒドロベンゾフラニル(それぞれは、1~4個の R^4 置換基で任意に置換されている)である化合物による前記治療方法である

。 [3] 前記発明のより好ましい方法は、式 (1) または (2) で表され、A が N、Z が CR^2 、Ar が 2, 4-ジクロロフェニル、2, 4-ジメチルフェニルまたは 2, 4, 6-トリメチルフェニル、 R^1 および R^2 がメチルで R^3 が $NR^{6a}R^7$ である化合物による前記治療方法である。

[4] 本発明は、式 (1) および (2) の化合物、



(1)



(2)

およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体を含み、

上式で、

A は、N または CR であり、

Z は、N または CR^2 であり、

Ar は、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、トリアジニル、フラニル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロベンゾチエニル、インダニル、1, 2-ベンゾピラニル、3, 4-ジヒドロ-1, 2-ベンゾピラニル、テトラリニル (それぞれの A

r は、1~5 個の R^4 基で任意に置換され、それぞれの Ar は不飽和炭素原子に結合している) から選択され、

R は独立して、それぞれの場合に H、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_4-C_7 シクロアルキルアルキル、ハロ、CN、 C_1-C_4 ハロアルキルから選択され、

R^1 は独立して、それぞれの場合に H、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニ

ル、 C_2-C_4 アルキニル、ハロ、CN、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_{12} ヒドロキシアルキル、 C_2-C_{12} アルコキシアルキル、 C_2-C_{10} シアノアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_4-C_{10} シクロアルキルアルキル、 NR^9R^{10} 、 C_1-C_4 アルキル- NR^9R^{10} 、 NR^9COR^{10} 、 OR^{11} 、SHまたは

S(O) $_nR^{12}$ から選択され、

R^2 は、H、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_4-C_{10} シクロアルキルアルキル、 C_1-C_4 ヒドロキシアルキル、ハロ、CN、 $-NR^6R^7$ 、 NR^9COR^{10} 、

$-NR^6S(O)_nR^7$ 、S(O) $_nNR^6R^7$ 、 C_1-C_4 ハロアルキル、 $-OR^7$ 、SHまたは $-S(O)_nR^{12}$ から選択され、

R^3 は、

$-H$ 、 OR^7 、SH、S(O) $_nR^{13}$ 、 COR^7 、 CO_2R^7 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^7 、 $N(COR^7)_2$ 、 $NR^8CONR^6R^7$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 NR^6R^7 、 $NR^{6a}R^{7a}$ 、 $N(OR^7)R^6$ 、 $CONR^6R^7$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基、または

$-C_1-C_{10}$ アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_5-C_8 シクロアルケニル、 C_4-C_{12} シクロアルキルアルキルまたは C_6-C_{10} シクロアルケニルアルキル（それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4

ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、SH、S(O) $_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1~3個の置換基で任意に置換されている）から選択され、

R^4 は、独立して C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_4-C_{12} シクロアルキルアルキル、 NO_2 、ハロ、CN、 C_1-C_4 ハロアルキル、 NR^6R^7 、 NR^8COR^7 、 $NR^8CO_2R^7$ 、 COR^7 、 OR^7 、 $CONR^6R^7$ 、 $CO(NOR^9)R^7$ 、 CO_2R^7 、またはS(O)

) nR^7 (C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキルおよび C_4-C_{12} シクロアルキルアルキルはそれぞれ、それぞれの場合に独立して C_1-C_4 アルキル、 NO_2 、ハロ、 CN 、 NR^6R^7 、 NR^8COR^7 、 $NR^8CO_2R^7$ 、 COR^7 、 OR^7 、 $CONR^6R^7$ 、 CO_2R^7 、 $CO(NOR^9)R^7$ 、または $S(O)nR^7$ から選択される1~3個の置換基で任意に置換されている)から選択され、

R^6 および R^7 、 R^{6a} および R^{7a} は独立して、それぞれの場合に、

-H、

- C_1-C_{10} アルキル、 C_3-C_{10} アルケニル、 C_3-C_{10} アルキニル、ハロゲン原子数1~10の C_1-C_{10} ハロアルキル、 C_2-C_8 アルコキシアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_4-C_{12} シクロアルキルアルキル、 C_5-C_{10} シクロアルケニル、または C_6-C_{14} シクロアルケニルアルキル(それぞれの場合は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1~3個の置換基で任意に置換されている)、
-アリール、アリール(C_1-C_4 アルキル)、ヘテロアリール、ヘテロアリー

ル(C_1-C_4 アルキル)、複素環式基または複素環(C_1-C_4 アルキル)から選択されるか、

あるいは、 NR^6R^7 および $NR^{6a}R^{7a}$ が独立してピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、N-メチルピペラジン、モルホリンまたはチオモルホリン(それぞれの基は、1~3個の C_1-C_4 アルキル基で任意に置換されている)であり、

R^8 は独立して、それぞれの場合にHまたは C_1-C_4 アルキルから選択され、

R^9 および R^{10} は独立して、それぞれの場合にH、 C_1-C_4 アルキル、または C_3-C_6 シクロアルキルから選択され、

R^{11} はH、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキルまたは C_3-C_6 シクロアルキルから選択され、

R^{12} は C_1-C_4 アルキルまたは C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^{13} は C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_2-C_8 アルコキシアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_4-C_{12} シクロアルキルアルキル、アリール、アリール (C_1-C_4 アルキル) -、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C_1-C_4 アルキル) -から選択され、

R^{14} は、 C_1-C_{10} アルキル、 C_3-C_{10} アルケニル、 C_3-C_{10} アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_4-C_{12} シクロアルキルアルキル (それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $CO R^{15}$ 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{15}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{15}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、および C_1-C_6 アルキルチオ、 C_1-C_6 アルキルスルフィニルおよび C_1-C_6 アルキ

ルスルホニルから選択される1~3個の置換基で任意に置換されている) から選択され、

R^{15} および R^{16} は独立して、それぞれの場合に H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_4-C_{16} シクロアルキルアルキル ($S(O)_nR^{15}$ の場合は、 R^{15} は H ではない) から選択され、

アリールは、フェニルまたはナフチル (それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{15}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{15}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、および $CONR^{16}R^{15}$ から選択される1~5個の置換基で任意に置換されている) であり、

ヘテロアリールは、ビリジル、ビリミジニル、トリアジニル、フラニル、ピラニル、キノリニル、イソキノリニル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、2, 3-ジヒドロベンゾチエニルまたは2, 3-ジヒドロベンゾフラニル (それぞれの基は、それぞれの場合に

独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $-COR^{15}$ 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{15}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{15}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、および $CONR^{16}R^{15}$ から選択される1~5個の置換基で任意に置換されている)から選択され、

複素環式基は、飽和または部分的に飽和されたヘテロアリール(それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{15}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、

$NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{15}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、および $CONR^{16}R^{15}$ から選択される1~5個の置換基で任意に置換されている)から選択され、

n は独立して、それぞれの場合に0、1または2であり、

但し、

(1) A が N 、 Z が CR^2 、 R^2 が H 、 R^3 が $-OR^7$ または $-OCOR^{13}$ 、および R^7 が H の場合は、 R^1 は H 、 OH および SH のいずれでもなく、

(2) A が N 、 Z が CR^2 、 R^1 が CH_3 または C_2H_5 、 R^2 が H 、および R^3 が O 、 H 、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_6H_5 、 $n-C_3H_7$ 、 $i-C_3H_7$ 、 SH 、 SCH_3 、 NHC_4H_9 、または $N(C_2H_5)_2$ の場合は、 Ar はフェニルおよび $m-CH_3$ フェニルのいずれでもなく、

(3) A が N 、 Z が CR^2 、 R^2 が H 、および Ar がピリジル、ピリミジニルまたはピラジニル、および R^3 が $NR^{6a}R^{7a}$ の場合は、 R^{6a} および R^{7a} は H およびアルキルのいずれでもなく、

(4) A が N 、 Z が CR^2 、および R^2 が $SO_2NR^6R^7$ の場合は、 R^3 は OH および SH のいずれでもなく、

(5) A が CR および Z が CR^2 の場合は、 R^2 は $-NR^6SO_2R^7$ および $-SO_2NR^6R^7$ のいずれでもなく、

(6) A が N 、 Z が CR^2 および R^2 が $-NR^6SO_2R^7$ または $-SO_2NR^6R^7$ の場合は、 R^3 は OH および SH のいずれでもなく、

(7) AがN、Zが CR^2 、 R^1 がメチルまたはエチル、 R^2 がH、および R^3 がH

OH、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_6H_5 、 $n-C_3H_7$ 、 $iso-C_3H_7$ 、SH、 SCH_3 、 $NH(n-C_4H_9)$ 、または $N(C_2H_5)_2$ の場合は、Arは非置換フェニルおよびm-メチルフェニルのいずれでもなく、

(8) AがCR、Zが CR^2 、 R^2 がH、フェニルまたはアルキル、 R^3 が NR^8C OR⁷およびArがフェニルまたはフェニルチオで置換されたフェニルの場合は、 R^7 はアリール、アリール(C_1-C_4 アルキル)、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C_1-C_4 アルキル)、複素環式基および複素環(C_1-C_4 アルキル)のいずれでもなく、

(9) AがCR、Zが CR^2 、 R^2 がHまたはアルキル、Arがフェニル、および R^3 が SR^{13} または $NR^{6a}R^{7a}$ の場合は、 R^{13} はアリールおよびヘテロアリールのいずれでもなく、 R^{6a} および R^{7a} はHおよびアリールのいずれでもなく、または、

(10) AがCH、Zが CR^2 、 R^1 がOR¹¹、 R^2 がH、 R^3 がOR⁷で、 R^7 および R^{11} がいずれもHの場合は、Arはフェニル、p-Br-フェニル、p-Cl-フェニル、p-NHCOCH₃-フェニル、p-CH₃-フェニル、ピリジルおよびナフチルのいずれでもなく、

(11) AがCH、Zが CR^2 、 R^2 がH、Arが非置換フェニル、および R^3 が CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 または C_6H_4F の場合は、 R^1 は CF_3 および C_2F_5 のいずれでもなく、

(12) AがCR、RがH、Zが CR^2 、 R^2 がOH、および R^1 および R^3 がHの場合は、Arはフェニルではなく、

(13) AがCR、RがH、Zが CR^2 、 R^2 がOHまたは NH_2 、 R^1 および R^3 が CH_3 の場合は、Arは4-フェニル-3-シアノ-2-アミノピリド-2-イ

ルではない。

〔5〕前記発明の好ましい化合物は、式（1）および（2）の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体であって、但し（1）AがN、R¹がH、C₁–C₄アルキル、ハロ、CN、C₁–C₁₂ヒドロキシアルキル、C₁–C₄アルコキシアルキルまたはSO₂（C₁–C₄アルキル）、R³がNR^{6a}R^{7a}でR^{6a}が非置換のC₁–C₄アルキルの場合は、R^{7a}はフェニル、ナフチル、チエニル、ベンゾチエニル、ピリジル、キノリル、ピラジニル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、インドリルおよびC₃–C₆シクロアルキルのいずれでもなく、（2）AがN、R¹がH、C₁–C₄アルキル、ハロ、CN、C₁–C₁₂ヒドロキシアルキル、C₁–C₄アルコキシアルキルまたはSO₂（C₁–C₄アルキル）、R³がNR^{6a}R^{7a}でR^{7a}が非置換のC₁–C₄アルキルの場合は、R^{6a}はフェニル、ナフチル、チエニル、ベンゾチエニル、ピリジル、キノリル、ピラジニル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、インドリルおよびC₃–C₆シクロアルキルのいずれでもないという付加的条件を有する。

〔6〕前記発明の好ましい化合物は、Arがフェニル、ピリジルまたは2，3-ジヒドロベンゾフラニル（それぞれが、1～4個のR⁴置換基で任意に置換されている）である式（1）および（2）の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

〔7〕前記発明の好ましい化合物は、AがN、ZがCR²、Arが2，4-ジクロロフェニル、2，4-ジメチルフェニルまたは2，4，6-トリメチルフェニル、R¹およびR²がCH₃で、R³がNR^{6a}R^{7a}である式（1）および（2）の化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

〔11〕前記発明のより好ましい化合物は、AがNである化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体である。

〔12〕前記発明のより好ましい化合物は、化合物およびその異性体、その立体

異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

〔13〕前記発明のより好ましい化合物は、Arがフェニル、ビリジルまたは2, 3-ジヒドロベンゾフラニルであって、それぞれが、1～4個のR⁴置換基で任意に置換された化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

〔14〕前記発明のより好ましい化合物は、R³がNR^{6a}R^{7a}またはOR⁷である化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

〔15〕前記発明のより好ましい化合物は、Arがフェニル、ビリジルまたは2, 3-ジヒドロベンゾフラニルであって、それぞれが、1～4個のR⁴置換基で任意に置換され、R³がNR^{6a}R^{7a}またはOR⁷である化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

〔16〕前記発明のより好ましい化合物は、ZがCR²である化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

〔17〕前記発明のより好ましい化合物は、Arがフェニル、ビリジルまたは2, 3-ジヒドロベンゾフラニルであって、それぞれが、1～4個のR⁴置換基で任意

に置換された化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

〔18〕前記発明のより好ましい化合物は、R³がNR^{6a}R^{7a}またはOR⁷である化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

〔19〕また、前記発明のより好ましい化合物は、
R^{6a}は独立して、

-H、

-C₁-C₁₀アルキル、C₃-C₁₀アルケニル、C₃-C₁₀アルキニル、ハロゲン原子数1~10のC₁-C₁₀ハロアルキル、C₂-C₈アルコキシアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₄-C₁₂シクロアルキルアルキル、C₅-C₁₀シクロアルケニル、またはC₆-C₁₄シクロアルケニルアルキル（それぞれの基は、それぞれの場合に独立してC₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、ハロ、C₁-C₄ハロアルキル、シアノ、OR¹⁵、SH、S(O)_nR¹³、COR¹⁵、CO₂R¹⁵、OC(O)R¹³、NR⁸COR¹⁵、N(COR¹⁵)₂、NR⁸CONR¹⁶R¹⁵、NR⁸CO₂R¹³、NR¹⁶R¹⁵、CONR¹⁶R¹⁵、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1~3個の置換基で任意に置換されている）、
-アリール、アリール（C₁-C₄アルキル）、ヘテロアリール、ヘテロアリール（C₁-C₄アルキル）、複素環式基または複素環（C₁-C₄アルキル）から選択され、

R^{7a}は独立して、それぞれの場合に、

-H、

-C₅-C₁₀アルキル、C₃-C₁₀アルケニル、C₃-C₁₀アルキニル、ハロゲン原子数1~10のC₁-C₁₀ハロアルキル、C₂-C₈アルコキシアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₄-C₁₂シクロアルキルアルキル、C₅-C₁₀シクロアルケニル、またはC₆-C₁₄シクロアルケニルアルキル（それぞれの基は、それぞれの場合に独立してC₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、ハロ、C₁-

-C₄ハロアルキル、シアノ、OR¹⁵、SH、S(O)_nR¹³、COR¹⁵、CO₂R¹⁵、OC(O)R¹³、NR⁸COR¹⁵、N(COR¹⁵)₂、NR⁸CONR¹⁶R¹⁵、NR⁸CO₂R¹³、NR¹⁶R¹⁵、CONR¹⁶R¹⁵、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1~3個の置換基で任意に置換されている）、

-アリール、アリール（C₁-C₄アルキル）、ヘテロアリール、ヘテロアリール（C₁-C₄アルキル）、複素環式基または複素環（C₁-C₄アルキル）から選択されるか、

あるいは、NR⁶R⁷およびNR^{6a}R^{7a}は独立してピペリジン、ピロリジン、ピペ

ラジン、N-メチルピペラジン、モルホリンまたはチオモルホリン（それぞれの基は、1～3個のC₁-C₄アルキル基で任意に置換されている）から選択される、化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剂的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

[20] 前記発明のより好ましい化合物は、

R^{6a}およびR^{7a}は、同一で、

-C₁-C₄アルキルまたはC₃-C₆シクロアルキル（それぞれの基は、それぞれの場合に独立してC₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、ハロ、C₁-C₄ハロアルキル、シアノ、OR¹⁵、SH、S(O)_nR¹³、-COR¹⁵、CO₂R¹⁵、OC(O)R¹³、NR⁸COR¹⁵、N(COR¹⁵)₂、NR⁸CONR¹⁶R¹⁵、NR⁸CO₂R¹³、NR¹⁶R¹⁵、CONR¹⁶R¹⁵、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されている）、および

-アリールまたはヘテロアリール、から選択される

化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剂的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

[21] 前記発明のより好ましい化合物は、

R^{6a}が、

-H、

-C₁-C₁₀アルキル、C₃-C₁₀アルケニル、C₃-C₁₀アルキニル、ハロゲン原子数1～10のC₁-C₁₀ハロアルキル、C₂-C₈アルコキシアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₄-C₁₂シクロアルキルアルキル、C₅-C₁₀シクロアルケニル、またはC₆-C₁₄シクロアルケニルアルキル（それぞれの基は、それぞれの場合に独立してC₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、ハロ、C₁-C₄ハロアルキル、シアノ、OR¹⁵、SH、S(O)_nR¹³、COR¹⁵、CO₂R¹⁵、OC(O)R¹³、NR⁸COR¹⁵、N(COR¹⁵)₂、NR⁸CONR¹⁶R¹⁵、NR⁸CO₂R¹³、NR¹⁶R¹⁵、CONR¹⁶R¹⁵、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されている）、

—アリール、アリール (C_1-C_4 アルキル)、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C_1-C_4 アルキル)、複素環式基または複素環 (C_1-C_4 アルキル) から選択され、

R^{7a} が、

— C_1-C_4 アルキルおよびそれぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1~3個の置換基で任意に置換された C_1-C_4 アルキルから選択される化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剂的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

[22] 前記発明のより好ましい化合物は、

R^{6a} および R^{7a} の一方は、

— C_3-C_6 シクロアルキル (それぞれの C_3-C_6 シクロアルキルは、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、

$OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1~3個の置換基で任意に置換されている)、

—アリール、

—ヘテロアリールまたは

—複素環式基、から選択され、

R^{6a} および R^{7a} のもう一方は、非置換の C_1-C_4 アルキルである

化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剂的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

[23] 前記発明のより好ましい化合物は、

R^{6a} および R^{7a} は独立してHまたは、 C_1-C_{10} アルキル (それぞれの C_1-C

$_{10}$ アルキルは、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環式基から選択される1~3個の置換基で任意に置換されている)である

化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

[24] 前記発明のより好ましい化合物は、 A_r がフェニル、ビリジルまたは2,3-ジヒドロベンゾフランニルであって、それぞれが、1~4個の R^4 置換基で任意に置換され、 R^3 が $NR^{6a}R^{7a}$ または OR^7 である化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

[25] 前記発明のより好ましい化合物は、

R^{6a} は独立して、

-H、

- C_1-C_{10} アルキル、 C_3-C_{10} アルケニル、 C_3-C_{10} アルキニル、ハロゲン原子数1~10の C_1-C_{10} ハロアルキル、 C_2-C_8 アルコキシアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_4-C_{12} シクロアルキルアルキル、 C_5-C_{10} シクロアルケニル、または C_6-C_{14} シクロアルケニルアルキル(それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環式基から選択される1~3個の置換基で任意に置換されている)、

-アリーール、アリーール(C_1-C_4 アルキル)、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール(C_1-C_4 アルキル)、複素環式基または複素環(C_1-C_4 アルキル)から選択され、

R^{7a} は独立して、それぞれの場合に、

—H、

— C_5 — C_{10} アルキル、 C_3 — C_{10} アルケニル、 C_3 — C_{10} アルキニル、ハロゲン原子数1~10の C_1 — C_{10} ハロアルキル、 C_2 — C_8 アルコキシアルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、 C_4 — C_{12} シクロアルキルアルキル、 C_5 — C_{10} シクロアルケニル、または C_6 — C_{14} シクロアルケニルアルキル（それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1 — C_6 アルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1 — C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、SH、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1~3個の置換基で任意に置換されている）、

—アリール、アリール（ C_1 — C_4 アルキル）、ヘテロアリール、ヘテロアリール（ C_1 — C_4 アルキル）、複素環式基または複素環（ C_1 — C_4 アルキル）から選択されるか、

あるいは、 NR^6R^7 および $NR^{6a}R^{7a}$ は独立してピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、N-メチルピペラジン、モルホリンまたはチオモルホリン（それぞれの基は、1~3個の C_1 — C_4 アルキル基で任意に置換されている）である

化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

[26] 前記発明のより好ましい化合物は、

R^{6a} および R^{7a} は、同一で、

— C_1 — C_4 アルキルまたは C_3 — C_6 シクロアルキル（それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1 — C_6 アルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1 — C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、SH、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1~3個の置換基で任意に置換されている）および、

—アリールまたはヘテロアリールから選択される
化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体を含む。

[27] 前記発明のより好ましい化合物は、

R^{6a} および R^{7a} は、同一で、

— C_1 — C_4 アルキル（それぞれの C_1 — C_4 アルキルは、それぞれの場合に独立して C_1 — C_6 アルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1 — C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 $-COR^{15}$ 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されている）である

化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体を含む。

[28] 前記発明のより好ましい化合物は、

R^{6a} は、

—H、

— C_1 — C_{10} アルキル、 C_3 — C_{10} アルケニル、 C_3 — C_{10} アルキニル、ハロゲン原子数1～10の C_1 — C_{10} ハロアルキル、 C_2 — C_8 アルコキシアルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、 C_4 — C_{12} シクロアルキルアルキル、 C_5 — C_{10} シクロアルケニル、または C_6 — C_{14} シクロアルケニルアルキル（それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1 — C_6 アルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1 — C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されている）、

—アリール、アリール（ C_1 — C_4 アルキル）、ヘテロアリール、ヘテロアリール（ C_1 — C_4 アルキル）、複素環式基または複素環（ C_1 — C_4 アルキル）から選択され、

R^{7a} は、

— C_1 — C_4 アルキルおよびそれぞれの場合に独立して C_1 — C_6 アルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1 — C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換された C_1 — C_4 アルキルである

化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

[29] 前記発明のより好ましい化合物は、

R^{6a} および R^{7a} の一方は、

— C_3 — C_6 シクロアルキル（それぞれ C_3 — C_6 シクロアルキルは、それぞれの場合に独立して C_1 — C_6 アルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1 — C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されている）、

—アリール、

—ヘテロアリールまたは

—複素環式基、から選択され、

R^{6a} および R^{7a} のもう一方は、非置換の C_1 — C_4 アルキルである

化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

[30] 前記発明のより好ましい化合物は、 R^{6a} および R^{7a} は独立してHまたは、 C_1 — C_{10} アルキル（それぞれの C_1 — C_{10} アルキルは、それぞれの場合に独立して C_1 — C_6 アルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1 — C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$

、 $\text{NR}^{16}\text{R}^{15}$ 、 $\text{CONR}^{16}\text{R}^{15}$ 、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されている)である
化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

[31] 前記発明のより好ましい化合物は、

—Arは1～4個の R^4 置換基で任意に置換されたフェニル、ピリジルまたは2, 3-ジヒドロベンゾフランニルであり、

— R^3 は $\text{NR}^{6a}\text{R}^{7a}$ または OR^7 であり、

— R^1 および R^2 は独立してH、 C_1 — C_4 アルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、 C_4 — C_{10} シクロアルキルアルキルから選択される

化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

[32] 前記発明のより好ましい化合物は、

R^{6a} は独立して、

—H、

— C_1 — C_{10} アルキル、 C_3 — C_{10} アルケニル、 C_3 — C_{10} アルキニル、ハロゲン原子数1～10の C_1 — C_{10} ハロアルキル、 C_2 — C_8 アルコキシアルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、 C_4 — C_{12} シクロアルキルアルキル、 C_5 — C_{10} シクロアルケニル、または C_6 — C_{14} シクロアルケニルアルキル(それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1 — C_6 アルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1 — C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^8\text{COR}^{15}$ 、 $\text{N}(\text{COR}^{15})_2$ 、 $\text{NR}^8\text{CONR}^{16}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{R}^{15}$ 、 $\text{CONR}^{16}\text{R}^{15}$ 、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されている)、
—アリーール、アリーール(C_1 — C_4 アルキル)、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール(C_1 — C_4 アルキル)、複素環式基または複素環(C_1 — C_4 アルキル)から選択され、

R^{7a} は、

-H、

-C₅-C₁₀アルキル、C₃-C₁₀アルケニル、C₃-C₁₀アルキニル、ハロゲン原子数1~10のC₁-C₁₀ハロアルキル、C₂-C₈アルコキシアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₄-C₁₂シクロアルキルアルキル、C₅-C₁₀シクロアルケニル、またはC₆-C₁₄シクロアルケニルアルキル（それぞれの基は、それぞれの場合に独立してC₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、ハロ、C₁

-C₄ハロアルキル、シアノ、OR¹⁵、SH、S(O)_nR¹³、COR¹⁵、CO₂R¹⁵、OC(O)R¹³、NR⁸COR¹⁵、N(COR¹⁵)₂、NR⁸CONR¹⁶R¹⁵、NR⁸CO₂R¹³、NR¹⁶R¹⁵、CONR¹⁶R¹⁵、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1~3個の置換基で任意に置換されている）、

-アリール、アリール(C₁-C₄アルキル)、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁-C₄アルキル)、複素環式基または複素環(C₁-C₄アルキル)から選択されるか、

あるいは、NR⁶R⁷およびNR^{6a}R^{7a}は独立して、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、N-メチルピペラジン、モルホリンまたはチオモルホリン（それぞれの基は、1~3個のC₁-C₄アルキル基で任意に置換されている）のいずれかである

化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

[33] 前記発明のより好ましい化合物は、

R^{6a}およびR^{7a}は、同一で、

-C₁-C₄アルキルまたはC₃-C₆シクロアルキル（それぞれの基は、それぞれの場合に独立してC₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、ハロ、C₁-C₄ハロアルキル、シアノ、OR¹⁵、SH、S(O)_nR¹³、-COR¹⁵、CO₂R¹⁵、OC(O)R¹³、NR⁸COR¹⁵、N(COR¹⁵)₂、NR⁸CONR¹⁶R¹⁵、NR⁸CO₂R¹³、NR¹⁶R¹⁵、CONR¹⁶R¹⁵、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1~3個の置換基で任意に置換されている）および、

—アリアルまたはヘテロアリアルから選択される
化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剂的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

[34] 前記発明のより好ましい化合物は、

R^{6a} および R^{7a} は、同一で、

— C_1 — C_4 アルキル（それぞれの C_1 — C_4 アルキルは、それぞれの場合に独立して C_1 — C_6 アルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1 — C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、SH、 $S(O)_nR^{13}$ 、 $-COR^{15}$ 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリアル、ヘテロアリアルおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されている）である
化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剂的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

[35] 前記発明のより好ましい化合物は、

R^{6a} は、

—H、

— C_1 — C_{10} アルキル、 C_3 — C_{10} アルケニル、 C_3 — C_{10} アルキニル、ハロゲン原子数1～10の C_1 — C_{10} ハロアルキル、 C_2 — C_8 アルコキシアルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、 C_4 — C_{12} シクロアルキルアルキル、 C_5 — C_{10} シクロアルケニル、または C_6 — C_{14} シクロアルケニルアルキル（それぞれの基は、それぞれの場合に独立して C_1 — C_6 アルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1 — C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、SH、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリアル、ヘテロアリアルおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されている）、

—アリアル、アリアル（ C_1 — C_4 アルキル）、ヘテロアリアル、ヘテロアリアル（ C_1 — C_4 アルキル）、複素環式基または複素環（ C_1 — C_4 アルキル）から選択され、

R^{7a} は、

— C_1 — C_4 アルキルおよびそれぞれの場合に独立して C_1 — C_6 アルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1 — C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されている C_1 — C_4 アルキルである

化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

[36] 前記発明のより好ましい化合物は、

R^{6a} および R^{7a} の一方は、

— C_3 — C_6 シクロアルキル（それぞれの C_3 — C_6 シクロアルキルは、それぞれの場合に独立して C_1 — C_6 アルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1 — C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されている）、

—アリール、

—ヘテロアリールまたは

—複素環式基、から選択され、

R^{6a} および R^{7a} のもう一方は、非置換の C_1 — C_4 アルキルである

化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

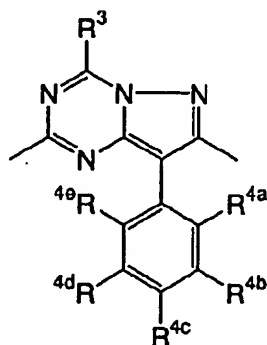
[37] 前記発明のより好ましい化合物は、

R^{6a} および R^{7a} は独立してHまたは、 C_1 — C_{10} アルキル（それぞれの C_1 — C_{10} アルキルは、それぞれの場合に独立して C_1 — C_6 アルキル、 C_3 — C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1 — C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、

$N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリーール、ヘテロアリーールおよび複素環式基から選択される1～3個の置換基で任意に置換されている)である

化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剂的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

[38] 前記発明の具体的に好ましい化合物は、式(50)の化合物、



式(50)

およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剂的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体であって、

R^3 が $-NHCH(n-Pr)_2$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $-N(Et)(n-Bu)$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $-N(n-Pr)(CH_2cPr)$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(Et)(n-Bu)$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(Et)(CH_2OMe)$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(CH_2OEt)_2$ 、 R^{4a} が Cl 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、
 R^3 が $-N(Et)_2$ 、 R^{4a} が Cl 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(CH_2OEt)_2$ 、 R^{4a} が Cl 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(Et)_2$ 、 R^{4a} が Cl 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、
 R^3 が $-N(Me)(Ph)$ 、 R^{4a} が Cl 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、
 R^3 が $-N(n-Pr)_2$ 、 R^{4a} が Cl 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(Et)(n-Pr)$ 、 R^{4a} が Cl 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がMeである式(50)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(Et)(CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(Et)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-OEt$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-N(Et)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $-N(CH_2CN)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり
 R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(Me)(CH_2OMe)$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、
 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $-OCH(Et)(CH_2OMe)$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、

R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $-N(n-Pr)(CH_2cPr)$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、
 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(Me)(CH_2N(Me)_2)$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c}
がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $-N(cPr)(CH_2CH_2CN)$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、
 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $-N(n-Pr)(CH_2CH_2CN)$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、
 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $-N(n-Bu)(CH_2CN)$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、
 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(Et)(CH_2OMe)$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、
 R^{4d} がHであり R^{4e} がMeである式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(Et)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであ
り R^{4e} がMeである式(50)の化合物、

R^3 が $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} が
Hであり R^{4e} がMeである式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} がBr、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d}
がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(Et)(CH_2OMe)$ 、 R^{4a} がBr、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、
 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $-N(Et)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e}

R^3 がMeである式(50)の化合物、
 R^3 が $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OEt})_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がMeである式(50)の化合物、
 R^3 が $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})(\text{CH}_2\text{OMe})$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がMeである式(50)の化合物、
 R^3 がモルホリノ、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$ 、 R^{4a} がBr、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-\text{NHCH}(\text{Et})_2$ 、 R^{4a} がBr、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-\text{N}(\text{Et})_2$ 、 R^{4a} がBr、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-\text{NH}(\text{c-Pr})$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OMe})_2$ 、 R^{4a} がCN、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $-\text{N}(\text{c-Pr})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN})$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がMeである式(50)の化合物、
 R^3 が $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OMe})_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がBr、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OMe})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がBr、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OMe})_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がMeであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がMeであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が $-\text{NHCH}(\text{Et})_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がMe

であり R^{4e} が H である式 (50) の化合物、
 R^3 が $-N(Et)_2$ 、 R^{4a} が Me、 R^{4b} が H、 R^{4c} が OMe、 R^{4d} が Me であり
 R^{4e} が H である式 (50) の化合物、
 R^3 が $-NHCH(CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} が Cl、 R^{4b} が H、 R^{4c} が Me、 R^{4d}
 が H であり R^{4e} が H である式 (50) の化合物、
 R^3 が $-NHCH(Et)(CH_2OMe)$ 、 R^{4a} が Cl、 R^{4b} が H、 R^{4c} が Me
 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式 (50) の化合物、
 R^3 が $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} が Cl、 R^{4b} が H、 R^{4c} が Me、 R^{4d}
 が H であり R^{4e} が H である式 (50) の化合物、
 R^3 が $-NHCH(CH_2OMe)(CH_2CH_2OMe)$ 、 R^{4a} が Cl、 R^{4b} が H
 、 R^{4c} が Me、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式 (50) の化合物、
 R^3 が $-N(c-Pr)(CH_2CH_2CN)$ 、 R^{4a} が Me、 R^{4b} が H、 R^{4c} が O
 Me、 R^{4d} が Me であり R^{4e} が H である式 (50) の化合物、
 R^3 が $-N(c-Pr)(CH_2CH_2CN)$ 、 R^{4a} が Cl、 R^{4b} が H、 R^{4c} が C
 l、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式 (50) の化合物、
 R^3 が (S)- $NHCH(CH_2OMe)(CH_2CH_2OMe)$ 、 R^{4a} が Cl、 R^{4b}
 が H、 R^{4c} が Cl、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式 (50) の化合物、
 R^3 が $-NHCH(CH_2OMe)(CH_2CH_2OMe)$ 、 R^{4a} が Cl、 R^{4b} が H
 、 R^{4c} が Cl、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式 (50) の化合物、
 R^3 が $-NHCH(Et)_2$ 、 R^{4a} が Me、 R^{4b} が H、 R^{4c} が Br、 R^{4d} が H であ
 り R^{4e} が H である式 (50) の化合物、
 R^3 が $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} が Me、 R^{4b} が H、 R^{4c} が Br、 R^{4d} が
 H であり R^{4e} が H である式 (50) の化合物、
 R^3 が $-NH(CH_2OMe)(CH_2-iPr)$ 、 R^{4a} が Me、 R^{4b} が H、 R^{4c}
 が Me、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式 (50) の化合物、
 R^3 が $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} が Me、 R^{4b} が H、 R^{4c} が H、 R^{4d} が H
 であり R^{4e} が H である式 (50) の化合物、

R^3 が $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が NMe_2 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(CH_2OMe)(n-Pr)$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(CH_2OEt)(Et)$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(CH_2OMe)(CH_2CH_2OMe)$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が NMe_2 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、

R^3 が $-N(Et)_2$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(Et)_2$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、

R^3 が $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、

R^3 が $-N(Et)_2$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Br 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、

R^3 が $-N(Et)_2$ 、 R^{4a} が Cl 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(Et)_2$ 、 R^{4a} が Cl 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(Et)_2$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が NMe_2 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、

R^3 が $(S)-NHCH(CH_2OMe)(CH_2CH_2OMe)$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(CH_2OMe)(CH_2CH_2OMe)$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(50)の化合物、

R^3 が(S)-NHCH(CH₂OMe)(CH₂CH₂OMe)、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が-NHCH(CH₂OMe)(CH₂CH₂OMe)、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が-N(c-Pr)(CH₂CH₂CN)、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が-NH(Et)(CH₂CN)、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が-N(Et)₂、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がMe、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が-N(CH₂CH₂OMe)(CH₂CH₂OH)、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、

R^{4c} がCl、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が-N(CH₂CH₂OMe)₂、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がMe、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が-NHCH(Et)₂、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がMe、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が-N(CH₂c-Pr)(n-Pr)、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が-N(c-Pr)(CH₂CH₂CN)、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がMe、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が-NHCH(Et)₂、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が-N(Et)₂、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が-N(CH₂CH₂OMe)₂、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、
 R^3 が-NHCH(Et)(CH₂OMe)、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $-N(Et)_2$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCN、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $-N(c-Pr)(CH_2CH_2CN)$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $-NHCH(CH_2OH)_2$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、

R^3 が $N(CH_2CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(50)の化合物、からなる群から選択される。

[39]より具体的に好ましいのは、4-(ビス-(2-メトキシエチル)アミノ)-2,7-ジメチル-8-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-[1,5-a]-ピラゾロ-1,3,5-トリアジンおよびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体である。

[40]より具体的に好ましいのは、4-(ビス-(2-メトキシエチル)アミノ)-2,7-ジメチル-8-(2,5-ジメチル-4-メトキシフェニル)-[1,5-a]-ピラゾロ-1,3,5-トリアジンおよびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体である。

[41]前記発明のより好ましい化合物は、AがCRである化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体である。

[42]前記発明のより好ましい化合物は、化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

[43]前記発明のより好ましい化合物は、Arがフェニル、ピリジルまたは2,3-ジヒドロベンゾフランニルであって、それぞれのArが、1~4個の R^4 置換基で任意に置換された化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその

立体異性体の混合物、および薬剂的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

〔44〕前記発明のより好ましい化合物は、 R^3 が $NR^{6a}R^{7a}$ または OR^7 である化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剂的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

〔45〕前記発明のより好ましい化合物は、 Ar がフェニル、ピリジルまたは2, 3-ジヒドロベンゾフラニルであって、それぞれの Ar が、1~4個の R^4 置換基で任意に置換され、 R^3 が $NR^{6a}R^{7a}$ または OR^7 である化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剂的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

〔46〕前記発明のより好ましい化合物は、 Z が CR^2 である化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剂的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

〔47〕前記発明のより好ましい化合物は、 Ar がフェニル、ピリジルまたは2, 3-ジヒドロベンゾフラニルであって、それぞれの Ar が、1~4個の R^4 置換基で任意に置換された化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剂的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

〔48〕前記発明のより好ましい化合物は、 R^3 が $NR^{6a}R^{7a}$ または OR^7 である化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剂的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

〔49〕前記発明のより好ましい化合物は、 Ar がフェニル、ピリジルまたは2, 3-ジヒドロベンゾフラニルであって、それぞれの Ar が、1~4個の R^4 置換基で任意に置換され、 R^3 が $NR^{6a}R^{7a}$ または OR^7 である化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剂的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

〔50〕前記発明のより好ましい化合物は、 R^{6a} および R^{7a} は独立して H または C_1-C_{10} アルキルであり、およびそれぞれの C_1-C_{10} アルキルはそれぞれの

場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1~3個の置換基で任意に置換される化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

[51] 前記発明のより好ましい化合物は、

—Arは1~4個の R^4 置換基で任意に置換されたフェニル、ピリジルまたは2, 3-ジヒドロベンゾフラン、

— R^3 は $NR^{6a}R^{7a}$ または OR^7 および

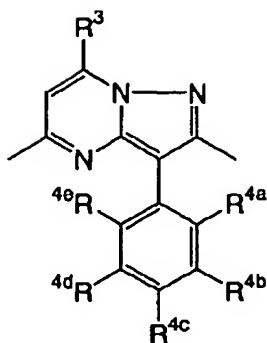
— R^1 および R^2 は独立してH、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_4-C_{10} シクロアルキルアルキルから選択される

化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

[52] 前記発明のより好ましい化合物は、 R^{6a} および R^{7a} は独立してHまたは、 C_1-C_{10} アルキルであり、およびそれぞれの C_1-C_{10} アルキルはそれぞれの場合に独立して C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロ、 C_1-C_4 ハロ

アルキル、シアノ、 OR^{15} 、 SH 、 $S(O)_nR^{13}$ 、 COR^{15} 、 CO_2R^{15} 、 $OC(O)R^{13}$ 、 NR^8COR^{15} 、 $N(COR^{15})_2$ 、 $NR^8CONR^{16}R^{15}$ 、 $NR^8CO_2R^{13}$ 、 $NR^{16}R^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式基から選択される1~3個の置換基で任意に置換される化合物およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体も含む。

[53] 前記発明の具体的に好ましい化合物は、式(51)の化合物、



式 (51)

およびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体であって、

R^3 が $-NHCH(n-Pr)_2$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、

R^3 が $-NHCH(CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、

R^3 が $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d}

が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、

R^3 が $-N(c-Pr)(CH_2CH_2CN)$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、

R^3 が $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} が Cl 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、

R^3 が $-NHCH(CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} が Cl 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、

R^3 が $-NHCH(Et)_2$ 、 R^{4a} が Cl 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、

R^3 が $-N(Et)_2$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、

R^3 が $-N(n-Pr)(CH_2CH_2CN)$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、

R^3 が $-N(n-Bu)(CH_2CH_2CN)$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(n-Pr)(CH_2OMe)$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(Et)_2$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が OMe 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、

R^3 が $-NHCH(CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が OMe 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、
 R^3 が $(S)-NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、
 R^3 が $-NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、
 R^3 が $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、
 R^3 が $-NH(Et)$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Me 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(n-Pr)_2$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、
 R^3 が $(S)-NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、
 R^3 が $-NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が Cl 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、
 R^3 が $-N(n-Pr)(CH_2CH_2CN)$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が OMe 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、

R^3 が $-N(Et)_2$ 、 R^{4a} が Me 、 R^{4b} が H 、 R^{4c} が OMe 、 R^{4d} が H であり R^{4e} が H である式(51)の化合物、

4^o がHである式(51)の化合物、
 R^3 が(S)-NH(CH₂CH₂OMe)CH₂OMe、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(51)の化合物、
 R^3 が-NH(CH₂CH₂OMe)CH₂OMe、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(51)の化合物、
 R^3 が-N(Et)₂、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(51)の化合物、
 R^3 が-N(c-Pr)(CH₂CH₂CN)、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(51)の化合物、
 R^3 が-N(c-Pr)(CH₂CH₂CN)、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(51)の化合物、
 R^3 が-NHCH(n-Pr)(CH₂OMe)、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(51)の化合物、
 R^3 が-NHCH(n-Pr)(CH₂OMe)、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(51)の化合物、
 R^3 が-NHCH(Et)₂、 R^{4a} がBr、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がOMeであり R^{4e} がHである式(51)の化合物、
 R^3 が-NHCH(Et)₂、 R^{4a} がBr、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がH

であり R^{4e} がHである式(51)の化合物、
 R^3 が-N(CH₂CH₂OMe)₂、 R^{4a} がBr、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(51)の化合物、
 R^3 が-NHCH(CH₂OMe)₂、 R^{4a} がBr、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(51)の化合物、
 R^3 が-N(Et)₂、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(51)の化合物、
 R^3 が-N(Et)₂、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がOMeであり R^{4e} がHである式(51)の化合物、
 R^3 が-NHCH(Et)₂、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がOM

eであり R^{4e} がHである式(51)の化合物、
 R^3 が $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(51)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(CH_2OMe)_2$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(51)の化合物、
 R^3 が $-N(Pr)(CH_2CH_2CN)$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(51)の化合物、
 R^3 が $-N(Bu)(Et)$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(51)の化合物、

R^3 が $-NHCH(Et)CH_2OMe$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(51)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(Et)_2$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(51)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(Et)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(51)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(Et)_2$ 、 R^{4a} がCl、 R^{4b} がH、 R^{4c} がMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(51)の化合物、
 R^3 が $-NHCH(Et)_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がCl、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(51)の化合物、
 R^3 が $-NEt_2$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(51)の化合物、
 R^3 が $-N(Pr)(CH_2CH_2CN)$ 、 R^{4a} がMe、 R^{4b} がH、 R^{4c} がOMe、 R^{4d} がHであり R^{4e} がHである式(51)の化合物、からなる群から選択される。

[54]より具体的に好ましいのは、7-(3-ベンチルアミノ)-2,5-ジメチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-[1,5-a]-ピラゾロピリミジンおよびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体である。

[55] より具体的に好ましいのは、7-(ジエチルアミノ)-2,5-ジメチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)-[1,5-a]-ピラゾロピリミジンおよびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、お

よび薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体である。

[56] より具体的に好ましいのは、7-(N-(3-シアノプロピル)-N-プロピルアミノ)-2,5-ジメチル-3-(2,4-ジメチルフェニル)-[1,5-a]-ピラゾロピリミジンおよびその異性体、その立体異性体、またはその立体異性体の混合物、および薬剤学的に許容可能なその塩またはプロドラッグ体である。

本発明はまた、式(1)および(2)の化合物および薬剤学的に許容可能な担体を含む医薬組成物を提供する。

本発明の多くの化合物は、一つまたは複数の不斉中心または不斉面を有する。別途指示がない限り、すべてのキラル体(鏡像異性体およびジアステレオマー)およびラセミ体が発明に含まれる。オレフィン類、C=N二重結合などの多くの幾何異性体も本発明の化合物中に存在し、これらすべての安定異性体が発明中に意図されている。本発明の化合物は、光学活性体またはラセミ体の形で単離できる。ラセミ体の分割または光学活性な出発原料からの合成などによる光学活性体の製造法は当技術分野ではよく知られている。特定の立体化学または異性体が特別に指示されていない限り、構造上すべてのキラル体(鏡像異性体およびジアステレオマー)およびラセミ体、およびすべての幾何異性体が意図されている。

「アルキル」という用語は、特定の炭素原子数を有する分枝鎖および直鎖アルキルのどちらも含む。常用される略語は以下の意味を持つ。Meはメチル、Etはエチル、Prはプロピル、Buはブチル。接頭語の「n」は直鎖アルキルを意味する。接頭語の「c」はシクロアルキルを意味する。接頭語の「(S)」はS鏡像異性体を、接頭語の「(R)」はR鏡像異性体を意味する。「アルケニル」は、エテニル、プロペニルなどのような、直鎖または分枝鎖構造のいずれかの炭化水素鎖、および炭素鎖に沿ってどの安定部位にあってもよい一つまたは複数の

不飽和炭素-炭素結合を含む。「アルキニル」は、エチニル、プロピニルなどのような、直鎖または分枝鎖のいずれかの炭化水素鎖、および炭素鎖に沿ってどの

安定部位にあってもよい一つまたは複数の炭素-炭素三重結合を含む。「ハロアルキル」は、一つまたは複数のハロゲン原子で置換され、特定の炭素原子数を有する分枝鎖および直鎖アルキルのいずれも含むことを意味する。「アルコキシ」は、酸素の橋かけを介して結合している指示された炭素原子数からなるアルキル基を示す。「シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのような、単環式、二環式または多環式の環系を含む飽和環式基を含むことを意味する。「ハロ」および「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、プロモ、およびヨードを含む。

本明細書中で用いる「置換された」という用語は、指定された原子上の一つまたは複数の水素原子が、指示された基から選択されて置き換えられることを意味するが、ただし、指定された原子の通常の原子価を超えてはならず、前記置換が安定な化合物を与えるものとする。置換がケトの場合（すなわち、 $=O$ ）、原子上の二つの水素原子が置き換わる。

置換基および／または変数の組合せは、その組合せが安定な化合物を与える場合のみ許容される。「安定化合物」または「安定構造」とは、反応混合物から有用な純度で単離され、また有効な治療薬への製剤化に耐えられる十分な頑健性のある化合物を意味する。

「適切なアミノ酸保護基」という用語は、アミンまたはカルボン酸基の保護に関する有機合成の技術分野で知られているいずれの基も意味する。これらアミン保護基は、GreeneおよびWuts「有機合成における保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)」、John Wiley & Sons, New York, 1991年、および「ペプチド：分析、合成、生物学 (The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology)」、第3巻、Academic Press, New York, 1981年、に列挙されている基を含み、その開示を本明細書中で参考として援用する。当技術分野で知られているいずれのアミン保護基も用いることができる。アミン保護基の例には、下記の例が含まれるが、それらに限定されるものではない。1) ホルミル、トリフルオロアセチ

ル、フタリル、およびp-トルエンスルホニルなどのアシル型、2) ベンジルオキシカルボニル (C b z) および置換ベンジルオキシカルボニル類、1- (p-ビフェニル) -1-メチルエトキシカルボニル、および9-フルオレニルメチルオキシカ

ルボニル (F m o c) などの芳香族カルバメート型、3) t-ブチルオキシカルボニル (B o c) 、エトキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、およびアリルオキシカルボニルなどの脂肪族カルバメート型、4) シクロペンチルオキシカルボニル、およびアダマンチルオキシカルボニルなどの環式アルキルカルバメート型、5) トリフェニルメチルおよびベンジルなどのアルキル型、6) トリメチルシランなどのトリアルキルシラン、および7) フェニルチオカルボニルおよびジチアスクシノイルなどのチオールを含む型。

「薬剤学的に許容可能な塩」という用語は、式(1)および(2)の化合物の酸または塩基との塩を含む。薬剤学的に許容可能な塩の例には、アミンなどの塩基性残基の鉱酸または有機酸の塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩が含まれるが、それらに限定されるものではない。

本発明の化合物の薬剤学的に許容可能な塩は、遊離の酸または塩基の形の前記化合物を化学量論的量の適当な塩基または酸と、水または有機溶媒、または両者の混合物中で反応させることによって調製できる。一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水媒質が好ましい。適切な塩のリストは、「レミントンの医薬品科学 (Remington's Pharmaceutical Sciences)」、17版、Mack Publishing Company、Easton、PA、1418ページ、1985年、に見出され、その開示を本明細書中で参考として援用する。

「プロドラッグ」は、そのプロドラッグが哺乳類の対象に投与された時に、in vivoで式(I)および(II)の活性な元の薬物を放出する共有結合した担体であると考えられる。式(I)および(II)の化合物のプロドラッグは、修飾が通常の操作またはin vivoのどちらかで切断されて元の化合物になるように、本発明の化合物に存在する官能基を修飾することによって調製される。プロドラッグは、ヒドロキシ、アミン、またはスルフヒドリル基が、哺乳類対象に投与された

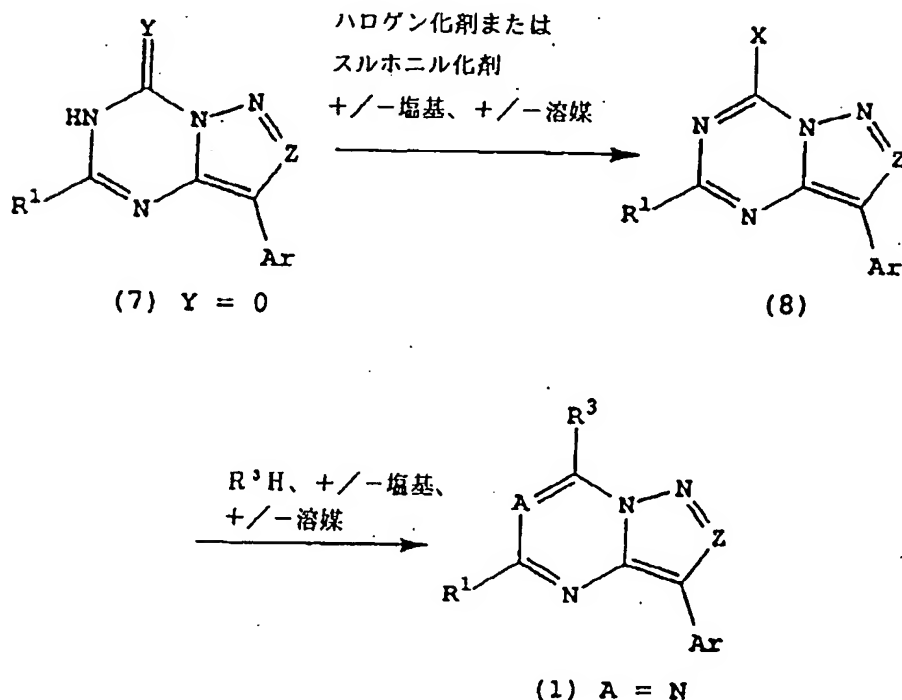
時に切断してそれぞれ、遊離のヒドロキシ、アミノ、またはスルフィドリル基を与えるいずれかの基と結合した化合物を含む。プロドラッグの例には、式 (I) および (II) の化合物中のアルコールおよびアミン官能基の酢酸エステル、ギ酸エステルおよび安息香酸エステル誘導体などが含まれるが、それらに限定されるものではない。

本発明の化合物の「治療上の有効量」とは、異常なレベルのCRFに拮抗し、宿主の情動障害、不安またはうつ病などの症状を治療するための有効量を意味する。

合成法

式 (1) のいくつかの化合物は、スキーム 1 に略述する方法を用い、式 (7) の中間体化合物から製造できる。

スキーム 1



YがOである式 (7) の化合物を、 $-80^{\circ}\text{C} \sim 250^{\circ}\text{C}$ の範囲の反応温度で不活性溶媒を存在させ、またはさせずに、塩基を存在させ、またはさせずに、ハロゲン化剤またはスルホニル化剤で処理することにより、式 (8) の生成物が得ら

れる（式中、Xはハロゲン、アルカンスルホンオキシ、アリールスルホンオキシ、またはハロアルカンスルホンオキシである）。ハロゲン化剤には、 SOCl_2 、 POCl_3 、 PCl_3 、 PCl_5 、 POBr_3 、 PBr_3 または PBr_5 が含まれるが、それらに限定されるものではない。スルホン化剤には、アルカン

スルホン酸ハロゲン化物類または無水物類（メタンスルホンクロライドまたはメタンスルホン酸無水物など）、アリールスルホン酸ハロゲン化物類または無水物類（p-トルエンスルホンクロライドまたは無水物など）またはハロアルキルスルホン酸ハロゲン化物類または無水物類（好ましくはトリフルオロメタンスルホン酸無水物）が含まれるが、それらに限定されるものではない。塩基には、アルカリ金属水素化物類（好ましくは水素化ナトリウム）、アルカリ金属アルコキシド類（炭素数1～6）（好ましくはナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシド）、アルカリ土類金属水素化物類、アルカリ金属ジアルキルアミド類（好ましくはリチウムジイソプロピルアミド）、アルカリ金属ビス（トリアルキルシリル）アミド類（好ましくはナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド）、トリアルキルアミン類（好ましくは、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミンまたはトリエチルアミン）または芳香族アミン類（好ましくはピリジン）が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。不活性溶媒には、低級アルカンニトリル類（炭素数1～6、好ましくはアセトニトリル）、ジアルキルエーテル類（好ましくはジエチルエーテル）、環状エーテル類（好ましくはテトラヒドロフランまたは1, 4-ジオキサン）、N, N-ジアルキルホルムアミド類（好ましくはジメチルホルムアミド）、N, N-ジアルキルアセトアミド類（好ましくはジメチルアセトアミド）、環状アミド類（好ましくはN-メチルピロリジン-2-オン）、ジアルキルスルホキシド類（好ましくはジメチルスルホキシド）、芳香族炭化水素類（好ましくは、ベンゼンまたはトルエン）または炭素数1～10でありハロゲン原子数1～10のハロアルカン類（好ましくはジクロロメタン）が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。好ましい反応温度は-20℃～100℃の範囲である。

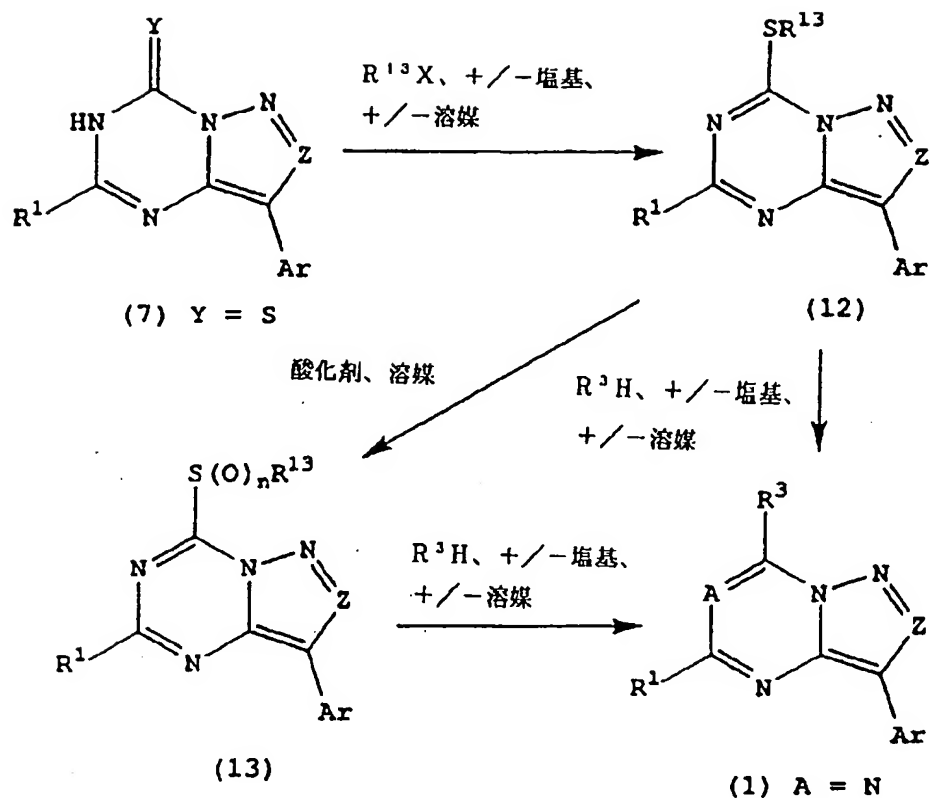
式（8）の化合物を、-80℃～250℃の範囲の反応温度で不活性溶媒を存

在させ、またはさせずに、塩基を存在させ、またはさせずに、式 R^3H （式中、 R^3 は上記で定義した通りであるが、 SH 、 COR^7 、 CO_2R^7 、アリーールおよびヘテロアリーールのいずれでもない）の化合物と反応させることにより、式（１）の化合物を生成させることができる。塩基には、アルカリ金属水素化物類（好ましくは水素化ナトリウム）、アルカリ金属アルコキシド類（炭素数１～６）（好ま

しくはナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシド）、アルカリ土類金属水素化物類、アルカリ金属ジアルキルアミド類（好ましくはリチウムジイソプロピルアミド）、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属ビス（トリアルキルシリル）アミド類（好ましくはナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド）、トリアルキルアミン類（好ましくは、 N 、 N -ジイソプロピル- N -エチルアミン）または芳香族アミン類（好ましくはピリジン）が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。不活性溶媒には、アルキルアルコール類（炭素数１～８、好ましくは、メタノールまたはエタノール）、低級アルカンニトリル類（炭素数１～６、好ましくはアセトニトリル）、ジアルキルエーテル類（好ましくはジエチルエーテル）、環状エーテル類（好ましくはテトラヒドロフランまたは１，４-ジオキサン）、 N 、 N -ジアルキルホルムアミド類（好ましくはジメチルホルムアミド）、 N 、 N -ジアルキルアセトアミド類（好ましくはジメチルアセトアミド）、環状アミド類（好ましくは N -メチルピロリジン-２-オン）、ジアルキルスルホキシド類（好ましくはジメチルスルホキシド）、芳香族炭化水素類（好ましくは、ベンゼンまたはトルエン）または炭素数１～１０でありハロゲン原子数１～１０のハロアルカン類（好ましくはジクロロメタン）が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。好ましい反応温度は $0^{\circ}C$ ～ $140^{\circ}C$ の範囲である。

スキーム２は、 Y が S である式（７）の中間体化合物を式（１）のいくつかの化合物に変換する方法の概略を示している。

スキーム２



YがSである式(7)の化合物を、 $-80^{\circ}\text{C} \sim 250^{\circ}\text{C}$ の範囲の反応温度で不活性溶媒を存在させ、またはさせずに、塩基を存在させ、またはさせずに、式 R^{13}X (式中、 R^{13} は上記で定義した通りであるが、アリールおよびヘテロアリのいずれでもない)のアルキル化剤で処理することができる。塩基には、アルカリ金属水素化物類 (好ましくは水素化ナトリウム)、アルカリ金属アルコキシド類 (炭素数1~6) (好ましくはナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシド)、アルカリ土類金属水素化物類、アルカリ金属ジアルキルアミド類 (好ましくはリチウムジ-イソプロピルアミド)、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属ビス (トリアルキルシリル) アミド類 (好ましくはナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド)、トリアルキルアミン類 (好ましくは、N, N-ジ-イソプロピル-N-エチルアミンまたはトリエチルアミン) または芳香族アミン類 (好ましくはピリジン) が含まれてよいが、それらに限定

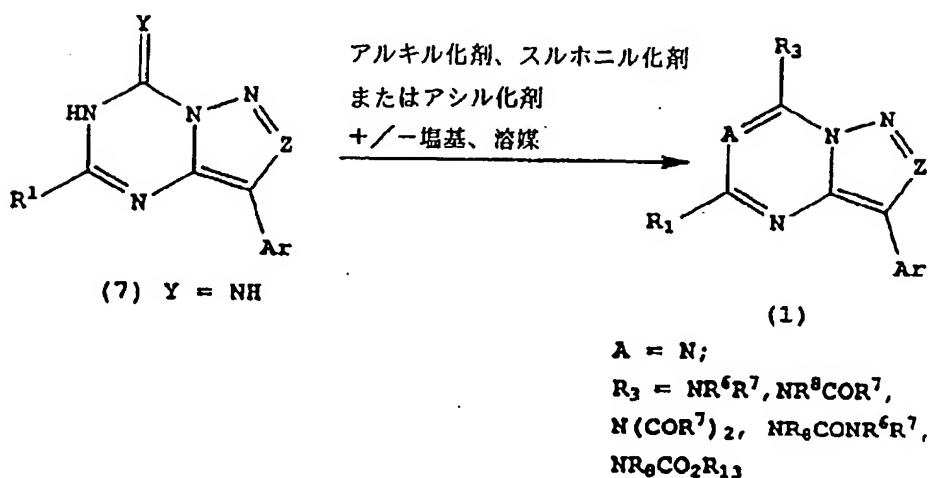
されるものではない。不活性溶媒には、アルキルアルコール類（炭素数1～8、好ましくは、メタノールまたはエタノール）、低級アルカンニトリル類（炭素数1～6、好ましくはアセトニトリル）、ジアルキルエーテル類（好ましくはジエチルエーテル）、環状エーテル類（好ましくはテトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン）、N, N-ジアルキルホルムアミド類（好ましくはジメチルホルムアミド）、N, N-ジアルキルアセトアミド類（好ましくはジメチルアセトアミド）、環状アミド類（好ましくはN-メチルピロリジン-2-オン）、ジアルキルスルホキシド類（好ましくはジメチルスルホキシド）、芳香族炭化水素類（好ましくは、ベンゼンまたはトルエン）または炭素数1～10でありハロゲン原子数1～10のハロアルカン類（好ましくはジクロロメタン）が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。好ましい反応温度は-80℃～100℃の範囲である。

式(12)（式(1)の R^3 は SR^{13} である）の化合物を、前記スキーム1に略述したような式(8)の化合物を式(1)の化合物に変換する場合に用いたのと同様な条件、試薬を用いて式 R^3H の化合物と反応させ式(1)の化合物を得ることができる。別法としては、式(12)（式(1)の R^3 は SR^{13} である）の化合物を、-80℃～250℃の範囲の温度で不活性溶媒を存在させ酸化剤と処理することによって式(13)（式(1)の R^3 は $S(O)_nR^{13}$ であり、 n は1, 2である）の化合物に酸化することができる。酸化剤には、過酸化水素、アルカンまたはアリール過酸類（好ましくは、過酢酸または m -クロロ過安息香酸）、ジオキシラン、オキシソルまたは過ヨウ素酸ナトリウムが含まれるが、それらに限定されるものではない。不活性溶媒には、アルカノン類（炭素数3～10、好ましくは、アセトン）、水、アルキルアルコール類（炭素数1～6）、芳香族炭化水素類（好ましくは、ベンゼンまたはトルエン）または炭素数1～10でありハロゲン原子数1～10のハロアルカン類（好ましくはジクロロメタン）またはその組合せが含まれてよいが、それらに限定されるものではない。酸化剤および溶媒の選択は、当業者には知られている（Uemura, S., 「イオウ、セレンおよびテルルの酸化 (Oxidation of Sulfur, Selenium and Tellurium)」、包括的有機合成 (Comprehensive Organic Synthesis)、Trost, B. M. 編、(Elmsford,

Press, 1991年)、7巻、762~769ページ、参照)。好ましい反応温度は -20°C ~ 100°C の範囲である。次いで、式(13) (式(1)の R^3 は $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{13}$ であり、 n は1、2である)の化合物を、前記スキーム1に略述したような式(8)の化合物を式(1)の化合物に変換する場合に用いたのと同様な条件、試薬を用いて式 $R^3\text{H}$ の化合物と反応させ、式(1)の化合物を得ることができる。

式(1) (式中、 R^3 は $-\text{NR}^6\text{COR}^7$ 、 $-\text{N}(\text{COR}^7)_2$ 、 $-\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ である)の化合物は、式(7) (式中、 Y は NH である)の化合物からスキーム3に示す方法によって製造できる。

スキーム3



式(7) (式中、 Y は NH である)の化合物とアルキル化剤、スルホニル化剤またはアシル化剤との反応、またはその組合せとの連続反応を、 -80°C ~ 250°C の範囲の反応温度で不活性溶媒中、塩基を存在させ、またはさせずに行うことにより、式(1) (式中、 R^3 は $-\text{NR}^6\text{COR}^7$ 、 $-\text{N}(\text{COR}^7)_2$ 、 $-\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ である)の化合物を得ることができる。アルキル化剤には、 C_1 ~ C_{10} アルキルのハロゲン化合物類、トシレート類、メシレート類またはトリフレート類； C_1 ~ C_{10} ハロアルキル (ハロゲン原子数1~10) のハロゲン化合物類、トシレート類、メシレート

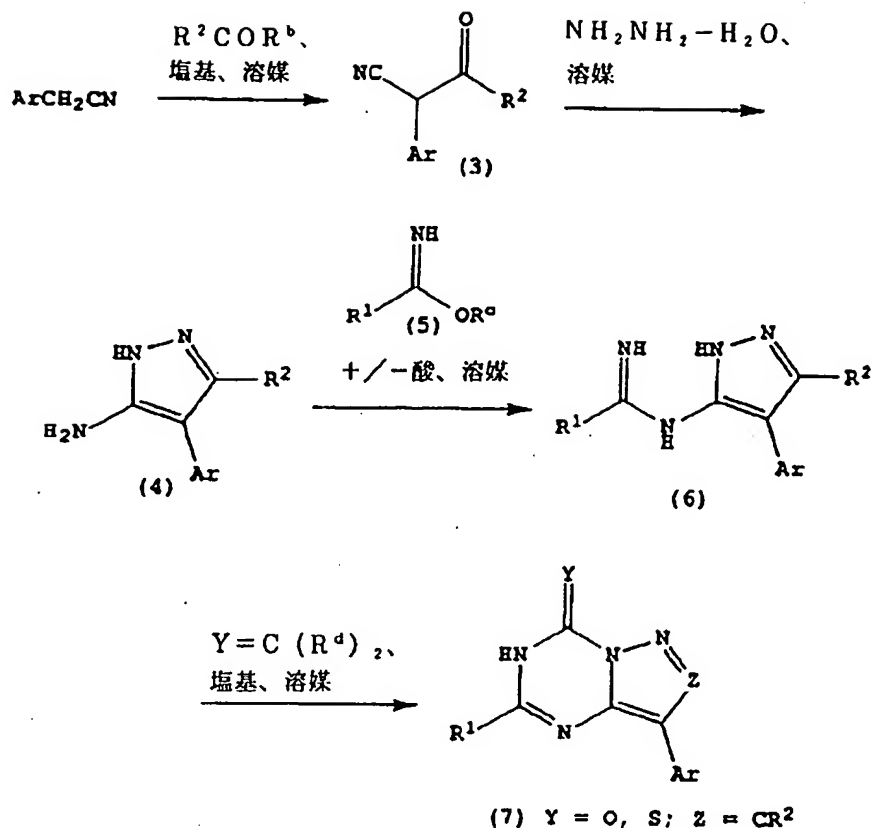
類またはトリフレート類； C_2-C_8 アルコキシアルキルのハロゲン化物類、トシレート類、メシレート類またはトリフレート類； C_3-C_6 シクロアルキルのハロゲン化物類、トシレート類、メシレート類またはトリフレート類； C_4-C_{12} シクロアルキルアルキルのハロゲン化物類、トシレート類、メシレート類またはトリフレート類；アリール（ C_1-C_4 アルキル）のハロゲン化物類、トシレート類、メシレート類またはトリフレート類；ヘテロアリール（ C_1-C_4 アルキル）のハロゲン化物類、トシレート類、メシレート類またはトリフレート類；または複素環（ C_1-C_4 アルキル）のハロゲン化物類、トシレート類、メシレート類またはトリフレート類が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。アシル化剤には、 C_1-C_{10} アルカン酸ハロゲン化物類または無水物類、ハロゲン原子数1～10の C_1-C_{10} ハロアルカン酸ハロゲン化物類または無水物類、 C_2-C_8 アルコキシアルカン酸ハロゲン化物類または無水物類、 C_3-C_6 シクロアルカン酸ハロゲン化物類または無水物類、 C_4-C_{12} シクロアルキルアルカン酸ハロゲン化物類または無水物類、芳香族カルボン酸ハロゲン化物類または無水物類、アリール（ C_1-C_4 ）アルカン酸ハロゲン化物類または無水物類、芳香族複素環カルボン酸ハロゲン化物類または無水物類、ヘテロアリール（ C_1-C_4 ）アルカン酸ハロゲン化物類または無水物類、複素環カルボン酸ハライド類または無水物類、または複素環（ C_1-C_4 ）アルカン酸ハロゲン化物類または無水物類が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。スルホン化剤には、 C_1-C_{10} アルキルスルホン酸ハロゲン化物類または無水物類、ハロゲン原子数1～10の C_1-C_{10} ハロアルキルスルホン酸ハロゲン化物類または無水物類、 C_2-C_8 アルコキシアルキルスルホン酸ハロゲン化物類または無水物類、 C_3-C_6 シクロアルキルスルホン酸ハロゲン化物類または無水物類、 C_4-C_{12} シクロアルキルアルキルスルホン酸ハロゲン化物類または無水物類、アリールスルホン酸ハロゲン化物類または無水物類、アリール（ C_1-C_4 アルキル）-、ヘテロアリールスルホン酸ハロゲン化物類または無水物類、ヘテロアリール（ C_1-C_4 アルキル）スルホン酸ハロゲン化物類または無水物類、複素環スルホン酸ハロゲン化物類または無水物類、または複素環（ C_1-C_4 アルキル）スルホン酸ハロゲン化物類または無水物類が含まれるが、それらに限定されるものではない。塩基には、アル

カリ金

属水素化物類（好ましくは水素化ナトリウム）、アルカリ金属アルコキシド類（炭素数1～6）（好ましくはナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシド）、アルカリ土類金属水素化物類、アルカリ金属ジアルキルアミド類（好ましくはリチウムジ-イソプロピルアミド）、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属ビス（トリアルキルシリル）アミド類（好ましくはナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド）、トリアルキルアミン類（好ましくは、-ジ-イソプロピルエチルアミン）または芳香族アミン類（好ましくはピリジン）が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。不活性溶媒には、アルキルアルコール類（炭素数1～8、好ましくは、メタノールまたはエタノール）、低級アルカンニトリル類（炭素数1～6、好ましくはアセトニトリル）、ジアルキルエーテル類（好ましくはジエチルエーテル）、環状エーテル類（好ましくはテトラヒドロフランまたは1, 4-ジオキサン）、N, N-ジアルキルホルムアミド類（好ましくはジメチルホルムアミド）、N, N-ジアルキルアセトアミド類（好ましくはジメチルアセトアミド）、環状アミド類（好ましくはN-メチルピロリジン-2-オン）、ジアルキルスルホキシド類（好ましくはジメチルスルホキシド）または芳香族炭化水素類（好ましくは、ベンゼンまたはトルエン）が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。好ましい反応温度は0℃～100℃の範囲である。

スキーム4は、式(7)（式中、YはO、Sであり、Zは CR^2 である）の中間体化合物の製造に使用できる方法の概略を示している。

スキーム4



式 ArCH_2CN の化合物を、式 R^2COR^b (式中、 R^2 は上記で定義した通りであり、 R^b はハロゲン、シアノ、低級アルコキシ (炭素数1~6) または低級アルカノイルオキシ (炭素数1~6) である) の化合物と、 $-78^\circ\text{C} \sim 200^\circ\text{C}$ の範囲の反応温度で不活性溶媒中、塩基を存在させて反応させることにより、式(3)の化合物が得られる。塩基には、アルカリ金属水素化物類 (好ましくは水素化ナトリウム)、アルカリ金属アルコキシド類 (炭素数1~6) (好ましくはナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシド)、アルカリ土類金属水素化物類、アルカリ金属ジアルキルアミド類 (好ましくはリチウムジ-イソプロピルアミド)、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属ビス (トリアルキルシリル) アミド類 (好ましくはナトリウムビス (トリメチルシリル)

ル) アミド)、トリアルキルアミン類 (好ましくは、N, N-ジ-イソプロピル-N-エチルアミン) または芳香族アミン類 (好ましくはピリジン) が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。不活性溶媒には、アルキルアルコー

ル類（炭素数1～8、好ましくは、メタノールまたはエタノール）、低級アルカンニトリル類（炭素数1～6、好ましくはアセトニトリル）、水、ジアルキルエーテル類（好ましくはジエチルエーテル）、環状エーテル類（好ましくはテトラヒドロフランまたは1, 4-ジオキサン）、N, N-ジアルキルホルムアミド類（好ましくはジメチルホルムアミド）、N, N-ジアルキルアセトアミド類（好ましくはジメチルアセトアミド）、環状アミド類（好ましくはN-メチルピロリジン-2-オン）、ジアルキルスルホキシド類（好ましくはジメチルスルホキシド）または芳香族炭化水素類（好ましくは、ベンゼンまたはトルエン）が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。好ましい反応温度は0℃～100℃の範囲である。

式（3）の化合物を、0℃～200℃の範囲の温度、好ましくは70℃～150℃の温度で不活性溶媒を存在させ、ヒドラジン水和物と反応させることにより、式（4）の化合物が得られる。不活性溶媒には、水、アルキルアルコール類（炭素数1～8、好ましくは、メタノールまたはエタノール）、低級アルカンニトリル類（炭素数1～6、好ましくはアセトニトリル）、環状エーテル類（好ましくはテトラヒドロフランまたは1, 4-ジオキサン）、N, N-ジアルキルホルムアミド類（好ましくはジメチルホルムアミド）、N, N-ジアルキルアセトアミド類（好ましくはジメチルアセトアミド）、環状アミド類（好ましくはN-メチルピロリジン-2-オン）、ジアルキルスルホキシド類（好ましくはジメチルスルホキシド）または芳香族炭化水素類（好ましくは、ベンゼンまたはトルエン）が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。式（4）の化合物を、0℃～200℃の範囲の温度で不活性溶媒を存在させ、酸を存在させ、またはさせずに式（5）（式中、R^oは炭素数1～6のアルキル）の化合物と反応させることにより、式（6）の化合物を生成させることができる。酸には、炭素数2～10のアルカン酸（好ましくは酢酸）、炭素数2～10でありハロゲン原子数1～10のトリフルオロ酢酸などのハロアルカン酸、アリアルスルホン酸（好ましくはp

ートルエンスルホン酸またはベンゼンスルホン酸）、炭素数1～10のアルカン

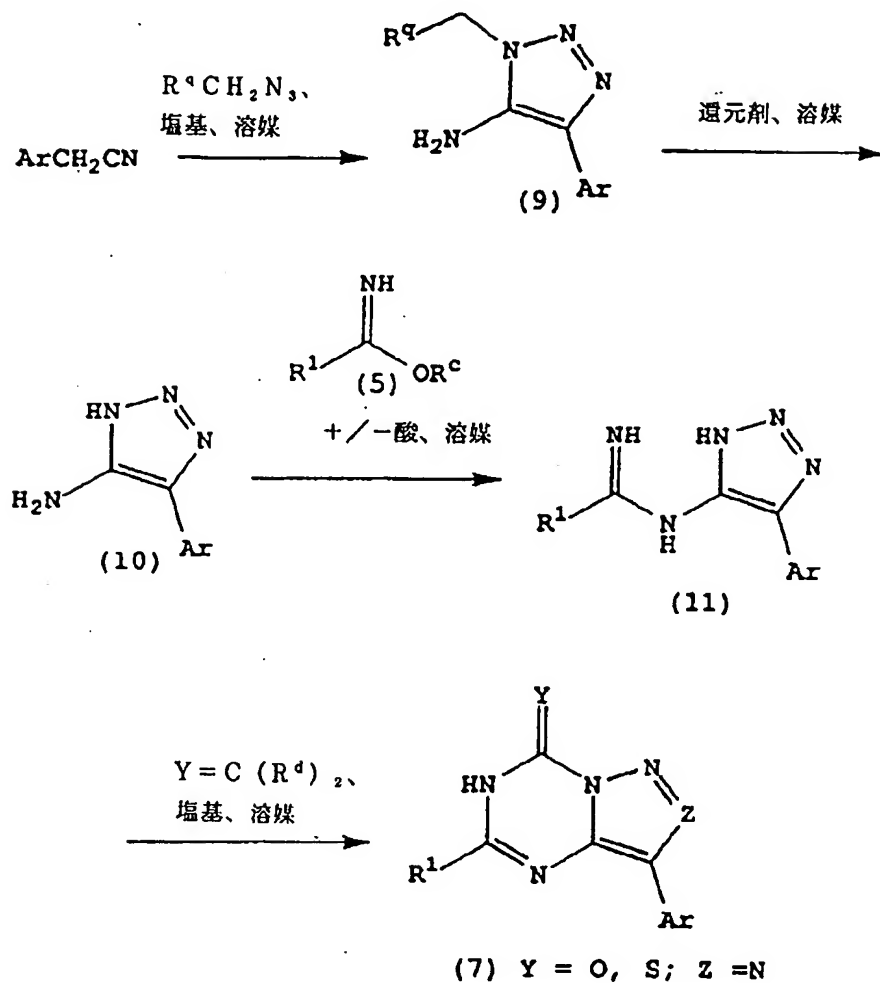
スルホン酸（好ましくはメタンスルホン酸）、塩酸、硫酸またはリン酸が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。化学量論的または触媒量の酸を用いることができる。不活性溶媒には、水、アルカンニトリル類（炭素数1～6、好ましくはアセトニトリル）、炭素数1～6かつハロゲン原子数1～6のハロアルカン類（好ましくは、ジクロロメタンまたはクロロホルム）、炭素数1～10のアルキルアルコール類（好ましくはエタノール）、ジアルキルエーテル類（炭素数4～12、好ましくはジエチルエーテルまたはジイソプロピルエーテル）またはジオキサンまたはテトラヒドロフランなどの環状エーテル類が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。好ましい温度は周囲温度～100℃の範囲である。

式（6）の化合物を、-50℃～200℃の範囲の反応温度で不活性溶媒中、塩基を存在させ、またはさせずに式 $Y=C(R^d)_2$ （式中、YはOまたはSであり、 R^d はハロゲン（好ましくは塩素）、アルコキシ（炭素数1～4）またはアルキルチオ（炭素数1～4である））の化合物と処理することにより、式（7）の化合物に変換できる。塩基には、アルカリ金属水素化物類（好ましくは水素化ナトリウム）、アルカリ金属アルコキシド類（炭素数1～6）（好ましくはナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシド）、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属水酸化物類、トリアルキルアミン類（好ましくは、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミンまたはトリエチルアミン）または芳香族アミン類（好ましくはピリジン）が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。不活性溶媒には、アルキルアルコール類（炭素数1～8、好ましくは、メタノールまたはエタノール）、低級アルカンニトリル類（炭素数1～6、好ましくはアセトニトリル）、環状エーテル類（好ましくはテトラヒドロフランまたは1, 4-ジオキサン）、N, N-ジアルキルホルムアミド類（好ましくはジメチルホルムアミド）、N, N-ジアルキルアセトアミド類（好ましくはジメチルアセトアミド）、環状アミド類（好ましくはN-メチルピロリジン-2-オン）、ジアルキルスルホキシド類（好ましくはジメチルスルホキシド）または芳香族炭化水素類（好ましくは、ベンゼンまたはトルエン）が含まれてよいが、それらに限定されるもの

ではない。好ましい温度は0℃～150℃である。

式(7) (式中、ZはNである) の中間体化合物は、スキーム5に略述する方法に従って合成することができる。

スキーム5



式 ArCH_2CN の化合物を、式 $\text{R}^q\text{CH}_2\text{N}_3$ (式中、 R^q は、H、アルキル (炭素数1～6) またはアルコキシ (炭素数1～6) で任意に置換されたフェニル基である) の化合物と、0℃～200℃の範囲の温度で不活性溶媒中、塩基を存在

させ、またはさせずに反応させることにより、式(9)の化合物を生成させることができる。塩基には、アルカリ金属水素化物類 (好ましくは水素化ナトリウム)

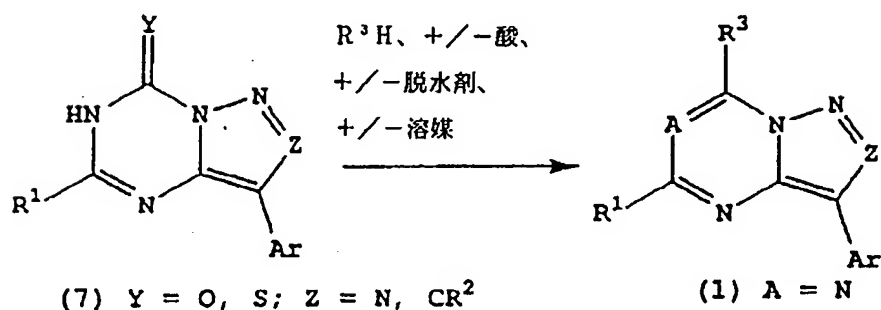
、アルカリ金属アルコキシド類（炭素数1～6）（好ましくはナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドまたはカリウムt-ブトキシド）、アルカリ土類金属水素化物類、アルカリ金属ジアルキルアミド類（好ましくはリチウムジ-イソプロピルアミド）、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属ビス（トリアルキルシリル）アミド類（好ましくはナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド）、トリアルキルアミン類（好ましくは、N, N-ジ-イソプロピル-N-エチルアミンまたはトリエチルアミン）または芳香族アミン類（好ましくはピリジン）が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。不活性溶媒には、アルキルアルコール類（炭素数1～8、好ましくは、メタノールまたはエタノール）、低級アルカンニトリル類（炭素数1～6、好ましくはアセトニトリル）、ジアルキルエーテル類（好ましくはジエチルエーテル）、環状エーテル類（好ましくはテトラヒドロフランまたは1, 4-ジオキサン）、N, N-ジアルキルホルムアミド類（好ましくはジメチルホルムアミド）、N, N-ジアルキルアセトアミド類（好ましくはジメチルアセトアミド）、環状アミド類（好ましくはN-メチルピロリジン-2-オン）、ジアルキルスルホキシド類（好ましくはジメチルスルホキシド）または芳香族炭化水素類（好ましくは、ベンゼンまたはトルエン）が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。好ましい反応温度は周囲温度～100℃の範囲である。

式（9）の化合物を、-100℃～100℃で不活性溶媒中還元剤と処理することにより、式（10）の化合物が得られる。還元剤には、（a）Pd-炭素、PtO₂、Pt-炭素、Rh-アルミナまたはラネーニッケルなどの貴金属触媒と水素ガスの組合せ、（b）液体アンモニアとアルカリ金属類（好ましくはナトリウム）の組合せ、または（c）硝酸セリウムアンモニウムが含まれるが、それらに限定されるものではない。不活性溶媒には、アルキルアルコール類（炭素数1～8、好ましくは、メタノールまたはエタノール）、低級アルカンニトリル類（炭素数1～6、好ましくはアセトニトリル）、水、ジアルキルエーテル類（好ましくはジエチルエーテル）、環状エーテル類（好ましくはテトラヒドロフランまたは

は1, 4-ジオキサン)、N, N-ジアルキルホルムアミド類(好ましくはジメチルホルムアミド)、N, N-ジアルキルアセトアミド類(好ましくはジメチルアセトアミド)、環状アミド類(好ましくはN-メチルピロリジン-2-オン)、ジアルキルスルホキシド類(好ましくはジメチルスルホキシド)または芳香族炭化水素類(好ましくは、ベンゼンまたはトルエン)が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。好ましい反応温度は-50℃~60℃である。次いで、式(9)の化合物は、式(4)を式(7)(式中、ZはCR²である)の化合物に変換する場合の、スキーム4に略述する試薬類および反応条件を用い、式(11)の中間体を経由して式(7)(式中、ZはNである)の化合物に変換される。

式(1)の化合物は、スキーム6に略述するように、式(7)(式中、YはO、Sであり、Zは上記で定義した通りである)の化合物から製造できる。

スキーム6

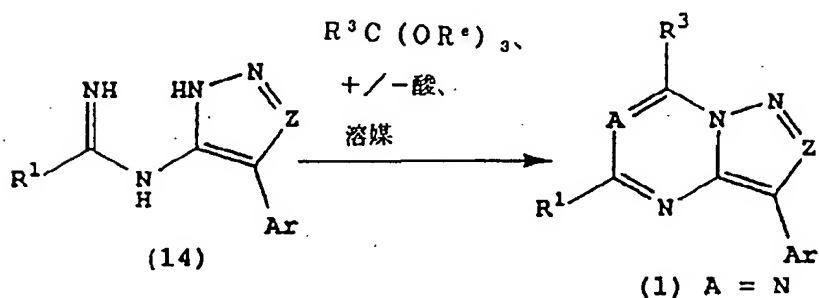


式(7)の化合物を、0℃~250℃の範囲の反応温度で不活性溶媒中、脱水剤を存在させて式R³Hの化合物と反応させることができる。脱水剤には、P₂O₅、モレキュラーシーブまたは無機酸類または有機酸類が含まれるが、それらに限定されるものではない。酸には、炭素数2~10のアルカン酸(好ましくは酢酸)、アリールスルホン酸(好ましくはp-トルエンスルホン酸またはベンゼンスルホン酸)、炭素数1~10のアルカンスルホン酸(好ましくはメタンスルホン酸)、塩酸、硫酸またはリン酸が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。不活性溶媒には、アルキルアルコール類(炭素数1~8、好ましくは、メタノールまたはエタノール)、低級アルカンニトリル類(炭素数1~6、好ましくはア

セトニトリル)、ジアルキルエーテル類(好ましくはグリムまたはジグリム)、環状エーテル類(好ましくはテトラヒドロフランまたは1, 4-ジオキサン)、N, N-ジアルキルホルムアミド類(好ましくはジメチルホルムアミド)、N, N-ジアルキルアセトアミド類(好ましくはジメチルアセトアミド)、環状アミド類(好ましくはN-メチルピロリジン-2-オン)、ジアルキルスルホキシド類(好ましくはジメチルスルホキシド)、芳香族炭化水素類(好ましくは、ベンゼンまたはトルエン)または炭素数1~10でありハロゲン原子数1~10のハロアルカン類(好ましくはクロロホルム)が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。好ましい反応温度は周囲温度~150℃の範囲である。

式(1)(式中、AはNである)のいくつかの化合物もまた、スキーム7で示される方法により製造できる。

スキーム7

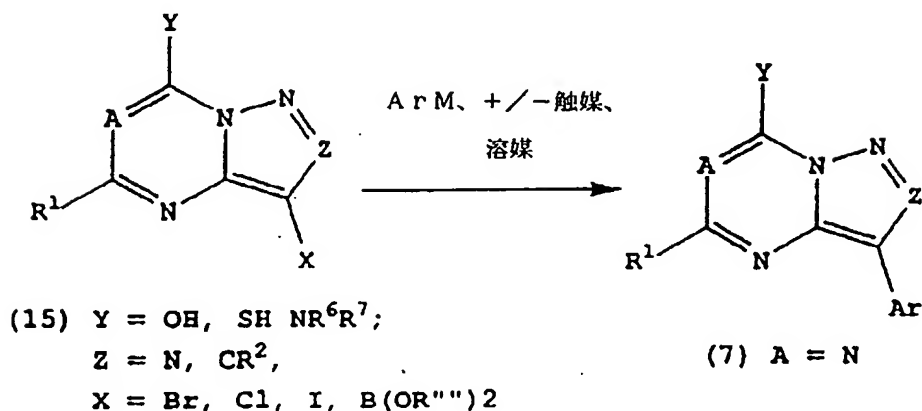


式(14)(式中、Zは上記で定義した通りである)の中間体化合物を、0℃~250℃の範囲の温度で不活性溶媒中、酸を存在させ、またはさせずに式 $\text{R}^3\text{C(OR}^*)_3$ (式中、 R^* はアルキル(炭素数1~6)である)の化合物と反応させることができる。酸には、炭素数2~10のアルカン酸(好ましくは酢酸)、アリールスルホン酸(好ましくはp-トルエンスルホン酸またはベンゼンスルホン酸)、炭素数1~10のアルカンスルホン酸(好ましくはメタンスルホン酸)、塩酸、硫酸またはリン酸が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。化学量論的または触媒量のこれらの酸を用いることができる。不活性溶媒には、低級アルカンニトリル類(炭素数1~6、好ましくはアセトニトリル)、ジアル

キルエーテル類（好ましくはジエチルエーテル）、環状エーテル類（好ましくはテトラヒドロフランまたは1, 4-ジオキサン）、N, N-ジアルキルホルムアミド類（好ましくはジメチルホルムアミド）、N, N-ジアルキルアセトアミド類（好ましくはジメチルアセトアミド）、環状アミド類（好ましくはN-メチルピロリジン-2-オン）、ジアルキルスルホキシド類（好ましくはジメチルスルホキシド）、芳香族炭化水素類（好ましくは、ベンゼンまたはトルエン）または炭素数1~10でありハロゲン原子数1~10のハロアルカン類（好ましくはジクロロメタン）が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。好ましい反応温度は50℃~150℃の範囲である。

式（7）の中間体化合物もまた、スキーム8に示される反応により合成できる。

スキーム8



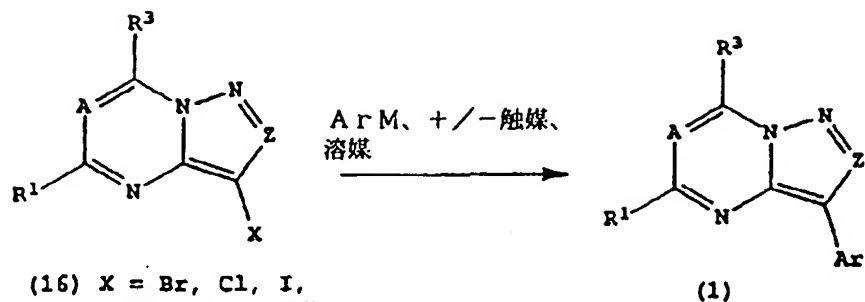
式（15）（式中、YはOH、SH、NR⁶R⁷であり、Zは上記で定義した通りであり、XはBr、Cl、I、O₃SCF₃またはB(OR'')₂で、R''はHまたはアルキル（炭素数1~6）である）の化合物を、-100℃~200℃の範囲の温度で不活性溶媒中、塩基を存在させ、またはさせず、また有機金属触媒を存在させ、またはさせずに式ArM（式中、Mはハロゲン、アルカリ金属、ZnCl、ZnBr、ZnI、MgBr、MgCl、MgI、CeCl₂、CeBr₂またはハロゲン化銅類である）の化合物と反応させることができる。当業者が認めるように、試薬ArMは反応中に生成させることができる。有機金属触媒に

は、パラジウムホスフィン錯体類 ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ など)、ハロゲン化パラジウム類またはアルカン酸パラジウム塩類 ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ または $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ など) またはニッケル錯体類 ($\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ など) が含まれるが、それらに限定されるものではない。塩基には、アルカリ金属炭酸塩類またはトリアルキルアミン類 (好ましくは、 N,N -ジイソプロピル- N -エチルアミンまたはトリエチルアミン) が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。不活性溶媒には、ジアルキルエーテル類 (好ましくはジエチルエーテル)、環状エーテル類 (好ましくはテトラヒドロフランまたは 1,4-ジオキサン)、 N,N -ジアルキルホルムアミド類 (好ましくはジメチルホルムアミド)、 N,N -ジアルキルアセトアミド類 (好ましくはジメチルアセトアミド)、環状アミド類 (好ましくは N -メチルピロリジン-2-オン)、ジアルキルスルホキシド類 (好ましくはジメチルスルホキシド)、芳香族炭化水素類 (好ましくは、ベンゼンまたはトルエン) または水が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。好ましい反応温度は -80°C ~ 100°C の範囲である。

M および X の選択は、当業者には知られている (Imamoto, T., 「有機セリウム試薬 (Organocerium Reagents)」、包括的有機合成 (Comprehensive Organic Synthesis)、Trost, B. M. 編、(Elmsford, NY: Pergamon Press, 1991年)、1 巻、231~250 ページ、Knochel, P., 「有機亜鉛、有機カドミウム、および有機水銀試薬 (Organozinc, Organocadmium, and Organomercury Reagents)」、包括的有機合成、Trost, B. M. 編、(Elmsford, NY: Pergamon Press, 1991年)、1 巻、211~230 ページ、Knight, D. W., 「 sp^2 炭素中心間のカップリング反応 (Coupling Reactions between sp^2 Carbon Centers)」、包括的有機合成、Trost, B. M. 編、(Elmsford, NY: Pergamon Press, 1991年)、3 巻、481~520 ページ、参照)。

式 (1) の化合物もまた、スキーム 9 に示される方法を用いて製造できる。

スキーム 9

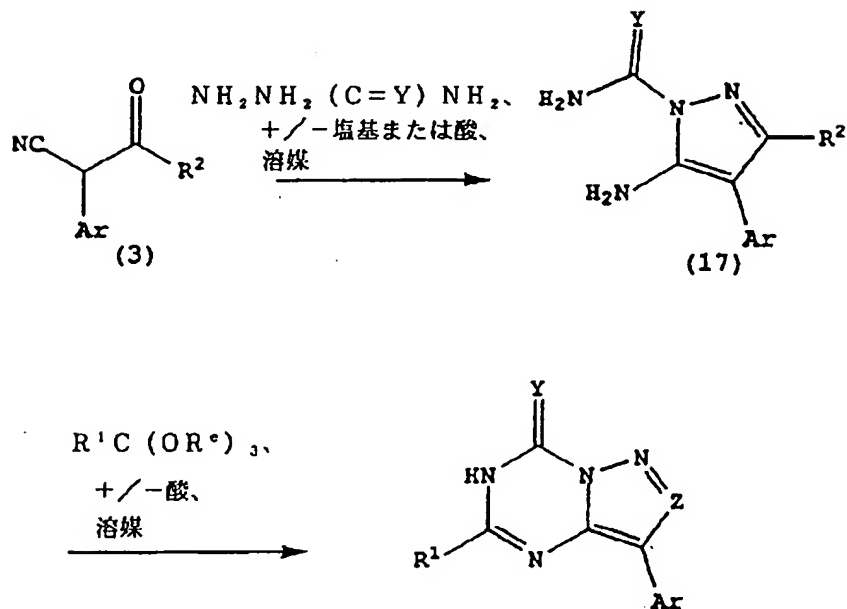


式(16) (式中、A、Z、 R^1 および R^3 は上記で定義した通りであり、XはBr、Cl、I、 O_3SCF_3 または B(OR''')_2 で、 R''' はHまたは炭素数1~6のアルキルである)の化合物を、 $-100^\circ\text{C} \sim 200^\circ\text{C}$ の範囲の温度で不活性溶媒中、塩基を存在させ、またはさせず、また有機金属触媒を存在させ、またはさせずに式 ArM (式中、Mはハロゲン、アルカリ金属、 ZnCl 、 ZnBr 、 ZnI 、 MgBr 、 MgCl 、 MgI 、 CeCl_2 、 CeBr_2 またはハロゲン化銅類である)の化合物と反応させることができる。当業者が認めるように、試薬 ArM は反応中に生成させることができる。(「包括的有機合成」中の前記参考文献を参照)。有機金属触媒には、パラジウムホスフィン錯体類($\text{Pd(PPh}_3)_4$ など)、ハロゲン化パラジウム類またはアルカン酸パラジウム塩類($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ または Pd(OAc)_2 など)またはニッケル錯体類($\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ など)が含まれるが、それらに限定されるものではない。塩基には、アルカリ金属炭酸塩類またはトリアルキルアミン類(好ましくは、N,N-ジイソプロピル-N-エチルアミンまたはトリエチルアミン)が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。不活性溶媒には、ジアルキルエーテル類(好ましくはジエチルエーテル)、環状エーテル類(好ましくはテトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン)、N,N-ジアルキルホルムアミド類(好ましくはジメチルホルムアミド)、N,N-ジアルキルアセトアミド類(好ましくはジメチルアセトアミド)、甲状アミド類(好ましくはN-メチルピロリジン-2-オン)、ジアルキルスルホキシド類(好ましくはジメチルスルホキシド)、芳香族炭化水素類(好ましくは、ベンゼンまたはトルエン)または水が含まれて

よいが、それらに限定されるものではない。好ましい反応温度は $-80^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ の範囲である。

式(7) (式中、YはO、S、NHであり、Zは CR^2 で、 R^1 、 R^2 およびArは上記で定義した通りである) の中間体化合物は、スキーム10に図示されるようにして、製造できる。

スキーム10



(7) Y = O, S, NH; Z = CR^2 ,

式(3)の化合物を、 $0^{\circ}\text{C}\sim 250^{\circ}\text{C}$ の温度で不活性溶媒中、塩基または酸を存在させ、またはさせず、 $\text{H}_2\text{NNH}(\text{C}=\text{Y})\text{NH}_2$ (式中、YはO、SまたはNHである) の化合物と反応させることにより式(17)の化合物を生成させることができる。酸には、炭素数2~10のアルカン酸 (好ましくは酢酸)、アリールスルホン酸 (好ましくはp-トルエンスルホン酸またはベンゼンスルホン酸)、炭素数1~10のアルカンスルホン酸 (好ましくはメタンスルホン酸)、塩酸、硫酸またはリン酸が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。化学量論的または触媒量のこれらの酸を用いることができる。塩基には、アルカリ金属

水素化物類 (好ましくは水素化ナトリウム)、アルカリ金属アルコキシド類 (炭

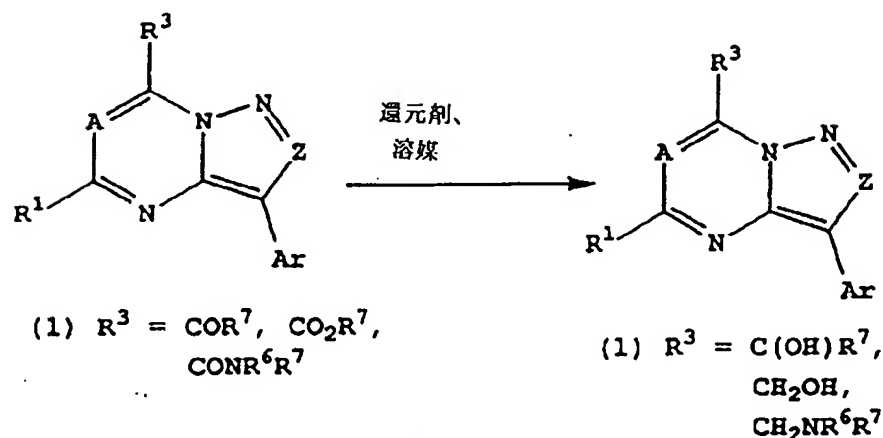
素数1～6) (好ましくはナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシド)、アルカリ土類金属水素化物類、アルカリ金属ジアルキルアミド類 (好ましくはリチウムジ-イソプロピルアミド)、アルカリ金属ビス (トリアルキルシリル) アミド類 (好ましくはナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド)、トリアルキルアミン類 (好ましくは、N, N-ジ-イソプロピル-N-エチルアミンまたはトリエチルアミン) または芳香族アミン類 (好ましくはピリジン) が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。不活性溶媒には、アルキルアルコール類 (炭素数1～6)、低級アルカンニトリル類 (炭素数1～6、好ましくはアセトニトリル)、ジアルキルエーテル類 (好ましくはジエチルエーテル)、環状エーテル類 (好ましくはテトラヒドロフランまたは1, 4-ジオキサン)、N, N-ジアルキルホルムアミド類 (好ましくはジメチルホルムアミド)、N, N-ジアルキルアセトアミド類 (好ましくはジメチルアセトアミド)、環状アミド類 (好ましくはN-メチルピロリジン-2-オン)、ジアルキルスルホキシド類 (好ましくはジメチルスルホキシド)、芳香族炭化水素類 (好ましくは、ベンゼンまたはトルエン) または炭素数1～10でありハロゲン原子数1～10のハロアルカン類 (好ましくはジクロロメタン) が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。

好ましい反応温度は0℃～150℃の範囲である。次いで、式(17)の化合物を、0℃～250℃の範囲の温度で不活性溶媒中、酸を存在させ、またはさせずに、 $R^3C(OR^4)_3$ (式中、 R^4 はアルキル (炭素数1～6)) の化合物と反応させることができる。酸には、炭素数2～10のアルカン酸 (好ましくは酢酸)、アリールスルホン酸 (好ましくはp-トルエンスルホン酸またはベンゼンスルホン酸)、炭素数1～10のアルカンスルホン酸 (好ましくはメタンスルホン酸)、塩酸、硫酸またはリン酸が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。化学量論的または触媒量のこれらの酸を用いることができる。不活性溶媒には、低級アルカンニトリル類 (炭素数1～6、好ましくはアセトニトリル)、ジアルキルエーテル類 (好ましくはジエチルエーテル)、環状エーテル類 (好ましくはテトラヒドロフランまたは1, 4-ジオキサン)、N, N-ジアルキルホルムア

ミド類（好ましくはジメチルホルムアミド）、N, N-ジアルキルアセトアミド類（好ましくはジメチルアセトアミド）、環状アミド類（好ましくはN-メチルピロリジン-2-オン）、ジアルキルスルホキシド類（好ましくはジメチルスルホキシド）、芳香族炭化水素類（好ましくは、ベンゼンまたはトルエン）または炭素数1~10でありハロゲン原子数1~10のハロアルカン類（好ましくはジクロロメタン）が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。好ましい反応温度は50℃~150℃の範囲である。

スキーム11には、式(1)（式中、 R^3 は COR^7 、 CO_2R^7 、 NR^8COR^7 および $CONR^6R^7$ である）の化合物を、-80℃~250℃の範囲の温度で不活性溶媒中、酸を存在させ、またはさせずに還元剤と処理し、式(1)（式中、 R^3 は $CH(OH)R^7$ 、 CH_2OH 、 $NR^8CH_2R^7$ および $CH_2NR^6R^7$ である）の他の化合物に変換するのに用いることのできる方法を示す。

スキーム11

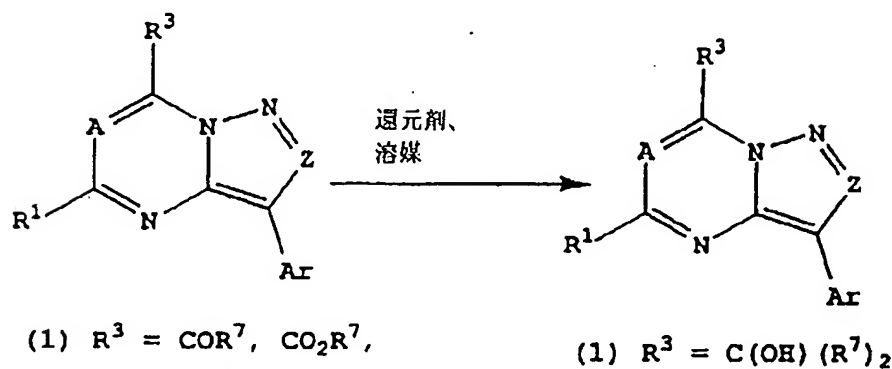


還元剤には、アルカリ金属またはアルカリ土類金属ホウ素水素化物類（好ましくは水素化ホウ素リチウムまたはナトリウム）、ボラン、ジアルキルボラン類（ジ-イソアミルボランなど）、アルカリ金属アルミニウム水素化物類（好ましくは水素化リチウムアルミニウム）、アルカリ金属（トリアルコキシ）アルミニウム水素化物類またはジアルキルアルミニウム水素化物類（水素化ジ-イソプロピルアルミニウムなど）が含まれるが、それらに限定されるものではない。不活性溶媒には、アルキルアルコール類（炭素数1~6）、ジアルキルエーテル類（好まし

くはジエチルエーテル)、環状エーテル類(好ましくはテトラヒドロフランまたは1, 4-ジオキサン)、芳香族炭化水素類(好ましくは、ベンゼンまたはトルエン)が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。好ましい反応温度は-80℃~100℃の範囲である。

スキーム12には、式(1)(式中、 R^3 は COR^7 または CO_2R^7 である)の化合物を、-80℃~250℃の範囲の温度で不活性溶媒中、式 R^7M の試薬と処理し、式(1)(式中、 R^3 は $C(OH)(R^7)_2$ である)の別の化合物に変換するのに用いることのできる方法を示す。

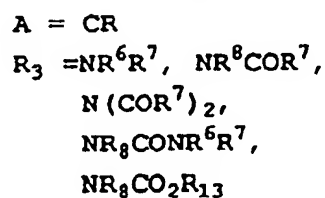
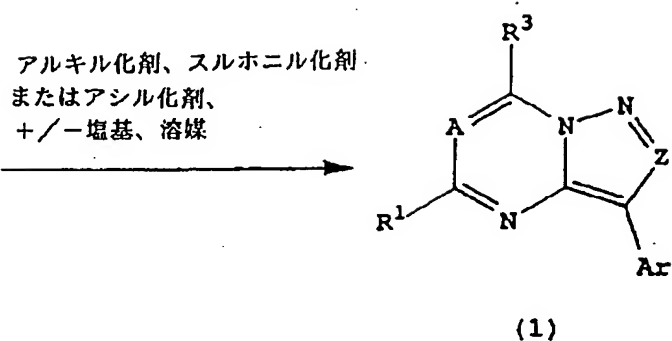
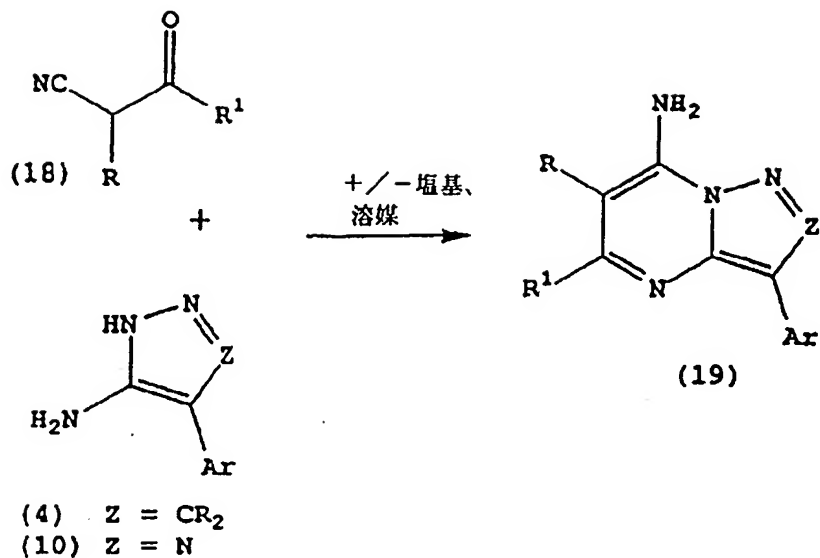
スキーム12



Mはハロゲン、アルカリ金属、 $ZnCl$ 、 $ZnBr$ 、 ZnI 、 $MgBr$ 、 $MgCl$ 、 MgI 、 $CeCl_2$ 、 $CeBr_2$ またはハロゲン化銅類である。不活性溶媒には、ジアルキルエーテル類(好ましくはジエチルエーテル)、環状エーテル類(好ましくはテトラヒドロフラン)または芳香族炭化水素類(好ましくは、ベンゼンまたはトルエン)が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。好ましい反応温度は-80℃~100℃の範囲である。

式(1)(式中、 R^3 は $-NR^8COR^7$ 、 $-N(COR^7)_2$ 、 $-NR^8CONR^6R^7$ 、 $-NR^8CO_2R^{13}$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^8SO_2R^7$ である)の化合物は、スキーム13に示されるようにして合成できる。

スキーム13



式(18) (式中、RおよびR¹は上記で定義した通りである) の化合物を、
 -50℃~250℃の範囲の温度で不活性溶媒中、塩基を存在させ、またはさせ
 ずに式(4)または(10)の化合物と反応させ、式(19)の化合物を生成さ
 せることができる。塩基には、アルカリ金属水素化物類 (好ましくは水素化ナト
 リ

ウム)、アルカリ金属アルコキシド類 (炭素数1~6) (好ましくはナトリウム
 メトキシドまたはナトリウムエトキシド)、アルカリ土類金属水素化物類、アル

カリ金属ジアルキルアミド類（好ましくはリチウムジイソプロピルアミド）、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属ビス（トリアルキルシリル）アミド類（好ましくはナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド）、トリアルキルアミン類（好ましくは、ジイソプロピルエチルアミン）または芳香族アミン類（好ましくはピリジン）が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。不活性溶媒には、アルキルアルコール類（炭素数1～8、好ましくは、メタノールまたはエタノール）、低級アルカンニトリル類（炭素数1～6、好ましくはアセトニトリル）、ジアルキルエーテル類（好ましくはジエチルエーテル）、環状エーテル類（好ましくはテトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン）、N,N-ジアルキルホルムアミド類（好ましくはジメチルホルムアミド）、N,N-ジアルキルアセトアミド類（好ましくはジメチルアセトアミド）、環状アミド類（好ましくはN-メチルピロリジン-2-オン）、ジアルキルスルホキシド類（好ましくはジメチルスルホキシド）または芳香族炭化水素類（好ましくは、ベンゼンまたはトルエン）が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。好ましい反応温度は0℃～100℃の範囲である。

次いで、式(19)の化合物と、アルキル化剤、スルホニル化剤またはアシル化剤との反応、またはそれらの組合せとの連続反応を、-80℃～250℃の範囲の反応温度で不活性溶媒中、塩基を存在させ、またはさせずに行うことにより、式(1)（式中、 R^3 が $-NR^8COR^7$ 、 $-N(COR^7)_2$ 、 $-NR^8CONR^6R^7$ 、 $-NR^8CO_2R^{13}$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^8SO_2R^7$ である）の化合物を得ることができる。アルキル化剤には、 C_1-C_{10} アルキルのハロゲン化物類、トシレート類、メシレート類またはトリフレート類； C_1-C_{10} ハロアルキル（ハロゲン原子数1～10）のハロゲン化物類、トシレート類、メシレート類またはトリフレート類； C_2-C_8 アルコキシアルキルのハロゲン化物類、トシレート類、メシレート類またはトリフレート類； C_3-C_6 シクロアルキルのハロゲン化物類、トシレート類、メシレート類またはトリフレート類； C_4-C_{12} シクロアルキルアルキルのハロゲン化物類、トシレート類、メシレート類またはトリフレート類；

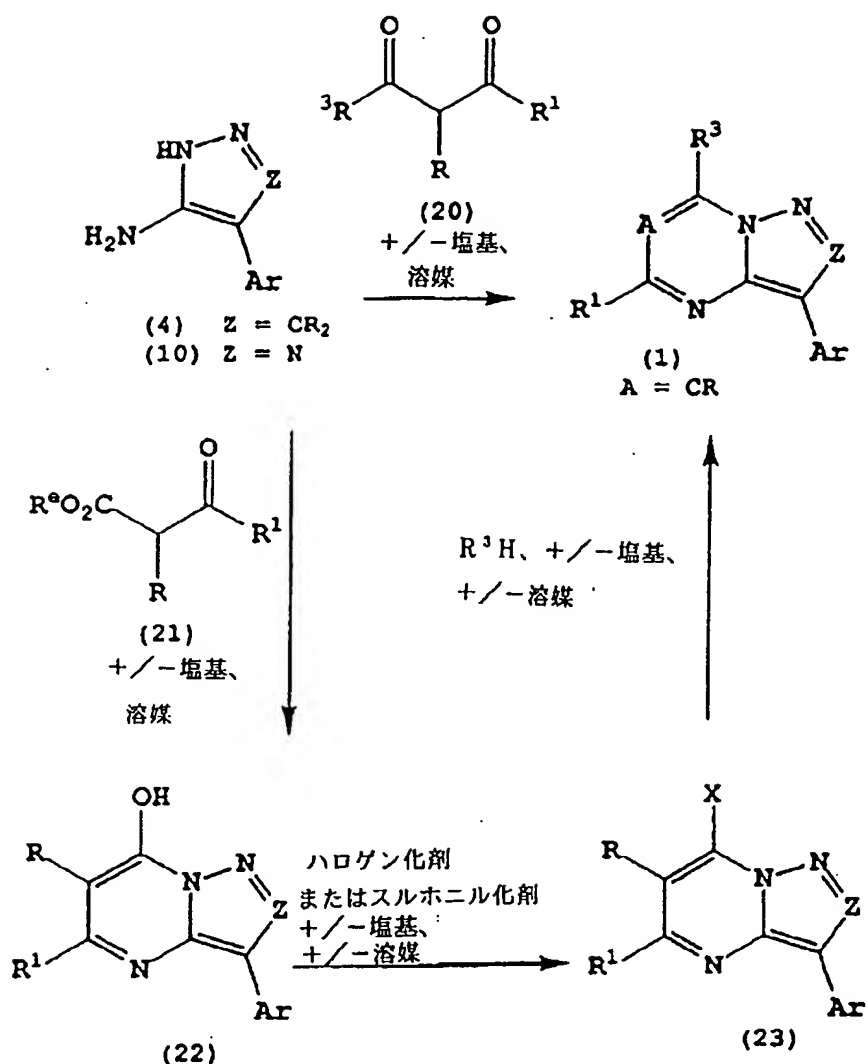
アリール (C_1-C_4 アルキル) のハロゲン化物類、トシレート類、メシレート類またはトリフレート類;ヘテロアリール (C_1-C_4 アルキル) のハロゲン化物類、トシレート類、メシレート類またはトリフレート類;または複素環 (C_1-C_4 アルキル) のハロゲン化物類、トシレート類、メシレート類またはトリフレート類が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。アシル化剤には、 C_1-C_{10} アルカン酸ハロゲン化物類または無水物類、ハロゲン原子数1~10の C_1-C_{10} ハロアルカン酸ハロゲン化物類または無水物類、 C_2-C_8 アルコキシアルカン酸ハロゲン化物類または無水物類、 C_3-C_6 シクロアルカン酸ハロゲン化物類または無水物類、 C_4-C_{12} シクロアルキルアルカン酸ハロゲン化物類または無水物類、芳香族カルボン酸ハロゲン化物類または無水物類、アリール (C_1-C_4) アルカン酸ハロゲン化物類または無水物類、芳香族複素環カルボン酸ハロゲン化物類または無水物類、ヘテロアリール (C_1-C_4) アルカン酸ハロゲン化物類または無水物類、複素環カルボン酸ハライド類または無水物類、または複素環 (C_1-C_4) アルカン酸ハロゲン化物類または無水物類が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。スルホン化剤には、 C_1-C_{10} アルキルスルホン酸ハロゲン化物類または無水物類、ハロゲン原子数1~10の C_1-C_{10} ハロアルキルスルホン酸ハロゲン化物類または無水物類、 C_2-C_8 アルコキシアルキルスルホン酸ハロゲン化物類または無水物類、 C_3-C_6 シクロアルキルスルホン酸ハロゲン化物類または無水物類、 C_4-C_{12} シクロアルキルアルキルスルホン酸ハロゲン化物類または無水物類、芳香族スルホン酸ハロゲン化物類または無水物類、アリール (C_1-C_4 アルキル) -、ヘテロアリールスルホン酸ハロゲン化物類または無水物類、ヘテロアリール (C_1-C_4 アルキル) スルホン酸ハロゲン化物類または無水物類、複素環スルホン酸ハロゲン化物類または無水物類、または複素環 (C_1-C_4 アルキル) スルホン酸ハロゲン化物類または無水物類が含まれるが、それらに限定されるものではない。塩基には、アルカリ金属水素化物類 (好ましくは水素化ナトリウム)、アルカリ金属アルコキシド類 (炭素数1~6) (好ましくはナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシド)、アルカリ土類金属水素化物類、アルカリ金属ジアルキルアミド類 (好ましくはリチウムジ-イソプロピルアミド)、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属ビス (トリ

アルキルシリ

ル) アミド類 (好ましくはナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド)、トリアルキルアミン類 (好ましくは、ジイソプロピルエチルアミン) または芳香族アミン類 (好ましくはピリジン) が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。不活性溶媒には、アルキルアルコール類 (炭素数 1~8、好ましくは、メタノールまたはエタノール)、低級アルカンニトリル類 (炭素数 1~6、好ましくはアセトニトリル)、ジアルキルエーテル類 (好ましくはジエチルエーテル)、環状エーテル類 (好ましくはテトラヒドロフランまたは 1, 4-ジオキサン)、N, N-ジアルキルホルムアミド類 (好ましくはジメチルホルムアミド)、N, N-ジアルキルアセトアミド類 (好ましくはジメチルアセトアミド)、環状アミド類 (好ましくはN-メチルピロリジン-2-オン)、ジアルキルスルホキシド類 (好ましくはジメチルスルホキシド) または芳香族炭化水素類 (好ましくは、ベンゼンまたはトルエン) が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。好ましい反応温度は 0℃~100℃の範囲である。

式 (1) (式中、A は CR であり、R は上記で定義した通りである) の化合物は、スキーム 14 に示される方法により合成できる。

スキーム 14



式(4)または(10)の化合物を、0℃～250℃の範囲の温度で不活性溶媒中、塩基を存在させ、またはさせずに式(20)(式中、 R^1 および R^3 は上記で定義した通りである)の化合物と処理することにより、式(1)(式中、AはCR、Rは上記で定義した通りである)の化合物を得ることができる。塩基には、アルカリ金属水素化物類(好ましくは水素化ナトリウム)、アルカリ金属アルコ

キシド類(炭素数1～6)(好ましくはナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシド)、アルカリ土類金属水素化物類、アルカリ金属ジアルキルアミド類(好ましくはリチウムジイソプロピルアミド)、アルカリ金属炭酸塩類、アル

カリ金属ビス（トリアルキルシリル）アミド類（好ましくはナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド）、トリアルキルアミン類（好ましくは、ジイソプロピルエチルアミン）または芳香族アミン類（好ましくはピリジン）が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。不活性溶媒には、アルキルアルコール類（炭素数1～8、好ましくは、メタノールまたはエタノール）、低級アルカンニトリル類（炭素数1～6、好ましくはアセトニトリル）、ジアルキルエーテル類（好ましくはジエチルエーテル）、環状エーテル類（好ましくはテトラヒドロフランまたは1, 4-ジオキサン）、N, N-ジアルキルホルムアミド類（好ましくはジメチルホルムアミド）、N, N-ジアルキルアセトアミド類（好ましくはジメチルアセトアミド）、環状アミド類（好ましくはN-メチルピロリジン-2-オン）、ジアルキルスルホキシド類（好ましくはジメチルスルホキシド）または芳香族炭化水素類（好ましくは、ベンゼンまたはトルエン）が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。好ましい反応温度は0℃～100℃の範囲である。別法としては、式（1）（式中、AはCRであり、Rは上記で定義した通りである）の化合物を式（22）および（23）の中間体を經由して合成することができる。

式（4）または（10）の化合物を、0℃～250℃の範囲の温度で不活性溶媒中、塩基を存在させ、またはさせずに式（21）（式中、R¹は上記で定義した通りであり、R²はアルキル（炭素数1～6である）の化合物と処理することにより、式（1）（式中、AはCRであり、Rは上記で定義した通りである）の化合物を得ることができる。塩基には、アルカリ金属水素化物類（好ましくは水素化ナトリウム）、アルカリ金属アルコキシド類（炭素数1～6）（好ましくはナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシド）、アルカリ土類金属水素化物類、アルカリ金属ジアルキルアミド類（好ましくはリチウムジイソプロピルアミド）、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属ビス（トリアルキルシリル）アミド類（好ましくはナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド）、トリアルキルア

ミン類（好ましくは、ジイソプロピルエチルアミン）または芳香族アミン類（好

ましくはピリジン)が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。不活性溶媒には、アルキルアルコール類(炭素数1~8、好ましくは、メタノールまたはエタノール)、低級アルカンニトリル類(炭素数1~6、好ましくはアセトニトリル)、ジアルキルエーテル類(好ましくはジエチルエーテル)、環状エーテル類(好ましくはテトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン)、N,N-ジアルキルホルムアミド類(好ましくはジメチルホルムアミド)、N,N-ジアルキルアセトアミド類(好ましくはジメチルアセトアミド)、環状アミド類(好ましくはN-メチルピロリジン-2-オン)、ジアルキルスルホキシド類(好ましくはジメチルスルホキシド)または芳香族炭化水素類(好ましくは、ベンゼンまたはトルエン)が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。好ましい反応温度は0℃~100℃の範囲である。式(22)の化合物を、-80℃~250℃の範囲の反応温度で不活性溶媒を存在させ、またはさせず、塩基を存在させ、またはさせずにハロゲン化剤またはスルホン化剤と処理することにより、式(23)(式中、Xはハロゲン、アルカンスルホンオキシ、アリールスルホンオキシまたはハロアルカンスルホンオキシである)の化合物を得ることができる。ハロゲン化剤には、 SOCl_2 、 POCl_3 、 PCl_3 、 PCl_5 、 POBr_3 、 PBr_3 または PBr_5 が含まれるが、それらに限定されるものではない。スルホン化剤には、アルカンスルホン酸ハロゲン化物類または無水物類(メタンスルホンクロライドまたはメタンスルホン酸無水物など)、アリールスルホン酸ハロゲン化物類または無水物類(p-トルエンスルホンクロライドまたは無水物など)またはハロアルキルスルホン酸ハロゲン化物類または無水物類(好ましくはトリフルオロメタンスルホン酸無水物)が含まれるが、それらに限定されるものではない。塩基には、アルカリ金属水素化物類(好ましくは水素化ナトリウム)、アルカリ金属アルコキシド類(炭素数1~6)(好ましくはナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシド)、アルカリ土類金属水素化物類、アルカリ金属ジアルキルアミド類(好ましくはリチウムジ-イソプロピルアミド)、アルカリ金属ビス(トリアルキルシリル)アミド類(好ましくはナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド)、トリアルキルアミン類(好ましくは、N,N-

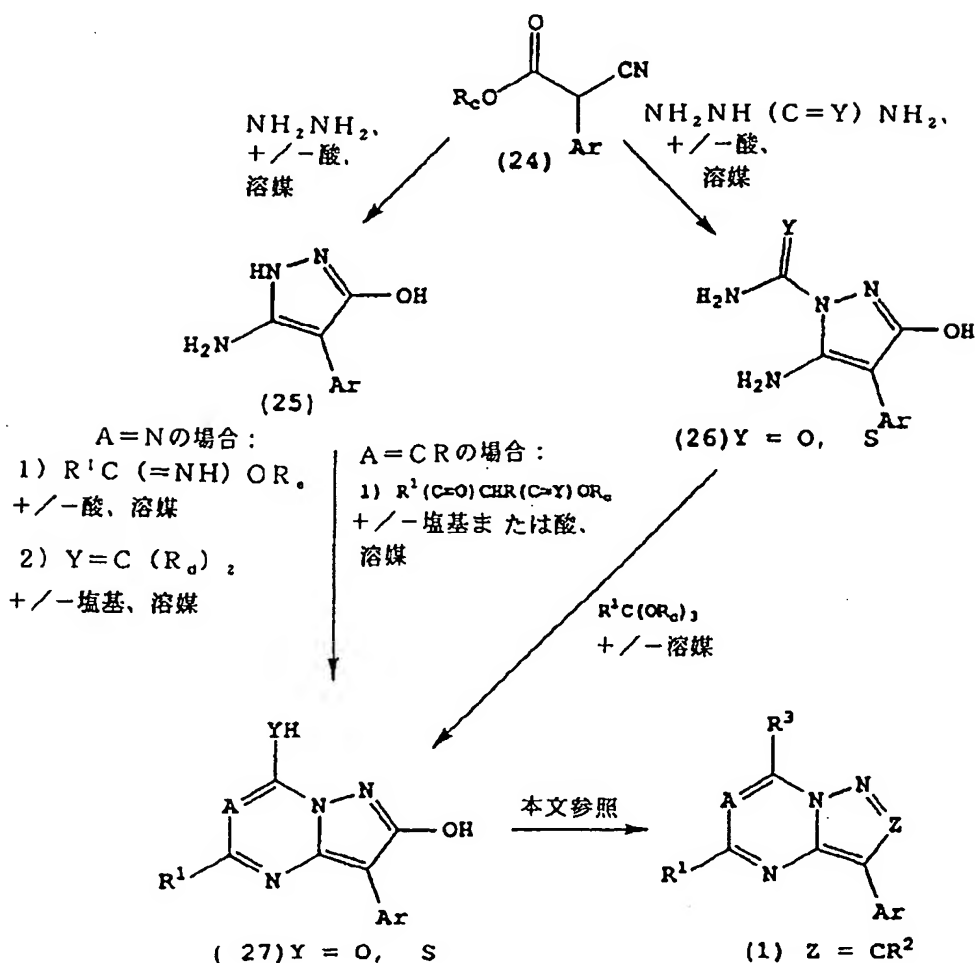
ジ-イソプロピル-N-エチルアミンまたはトリエチルアミン) または芳香族アミン類 (好ましくはピリジン) が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。不活性溶媒には、低級アルカンニトリル類 (炭素数1~6、好ましくはアセトニトリル)、ジアルキルエーテル類 (好ましくはジエチルエーテル)、環状エーテル類 (好ましくはテトラヒドロフランまたは1, 4-ジオキサン)、N, N-ジアルキルホルムアミド類 (好ましくはジメチルホルムアミド)、N, N-ジアルキルアセトアミド類 (好ましくはジメチルアセトアミド)、環状アミド類 (好ましくはN-メチルピロリジン-2-オン)、ジアルキルスルホキシド類 (好ましくはジメチルスルホキシド)、芳香族炭化水素類 (好ましくは、ベンゼンまたはトルエン) または炭素数1~10でありハロゲン原子数1~10のハロアルカン類 (好ましくはジクロロメタン) が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。好ましい反応温度は-20℃~100℃の範囲である。

式(23)の化合物を、-80℃~250℃の範囲の反応温度で不活性溶媒を存在させ、またはさせず、塩基を存在させ、またはさせずに式 R^3H (式中、 R^3 は上記で定義した通りであるが、SH、COR⁷、CO₂R⁷、アリールおよびヘテロアリのいずれでもない) の化合物と反応させ、式(1)の化合物を生成できる。塩基には、アルカリ金属水素化物類 (好ましくは水素化ナトリウム)、アルカリ金属アルコキシド類 (炭素数1~6) (好ましくはナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシド)、アルカリ土類金属水素化物類、アルカリ金属ジアルキルアミド類 (好ましくはリチウムジ-イソプロピルアミド)、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属ビス (トリアルキルシリル) アミド類 (好ましくはナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド)、トリアルキルアミン類 (好ましくは、N, N-ジ-イソプロピル-N-エチルアミン) または芳香族アミン類 (好ましくはピリジン) が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。不活性溶媒には、アルキルアルコール類 (炭素数1~8、好ましくは、メタノールまたはエタノール)、低級アルカンニトリル類 (炭素数1~6、好ましくはアセトニトリル)、ジアルキルエーテル類 (好ましくはジエチルエーテル)、環状エーテル類 (好ましくはテトラヒドロフランまたは1, 4-ジオキサン)、N, N-ジアルキルホルムアミド類 (好ましくはジメチル

ルムアミド)、N, N-ジアルキルアセトアミド類(好ましくはジメチルアセトアミド)、環状アミド類(好ましくはN-メチルピロリジン-2-オン)、ジアルキルスルホキシド類(好ましくはジメチルスルホキシド)、芳香族炭化水素類(好ましくは、ベンゼンまたはトルエン)または炭素数1~10でありハロゲン原子数1~10のハロアルカン類(好ましくはジクロロメタン)が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。好ましい反応温度は0℃~140℃の範囲である。

式(1)のいくつかの化合物も、スキーム15に示した方法を用いて製造できる。

スキーム15



式(24) (式中、 R_c は低級アルキル基であり、 A_r は上記で定義した通りである)の化合物を、不活性溶媒を存在させ、またはさせずにヒドラジンと反応させると式(25) (式中、 A_r は上記で定義した通りである)の中間体を得ることができる。条件はスキーム4で式(3)の化合物から式(4)の中間体を製造するのに用いた条件と同様である。式(25) (式中、 A は N)の化合物を、不活性溶媒中、酸を存在させ、またはさせずに式 $R^1C(=NH)OR_c$ (式中、 R^1 は上記で定義した通りであり、 R_c は低級アルキル基である)の化合物と反応させ、次いで不活性溶媒中、塩基を存在させ、またはさせずに式 $Y=C(R_d)_2$ (式中、 Y は O または S であり、 R_d はハロゲン(好ましくは塩素)、アルコキシ(炭素数1~4)またはアルキルチオ(炭素数1~4)である)の化合物と反応させると、式(27) (式中、 A は N であり、 Y は O 、 S である)の化合物が得られる。これら変換の条件はスキーム4で式(4)の化合物を式(7)の化合物に変換するのに用いた条件と同様である。

別法としては、スキーム14で式(21)の化合物を式(22)の化合物に変換する場合に用いたのと同様の条件を用い、式(25) (式中、 A は CR である)の化合物を式 $R^1(C=O)CHR(C=Y)OR_c$ (式中、 R^1 および R は上記で定義した通りであり、 R_c は低級アルキル基である)の化合物と反応させると式(27) (式中、 A は CR である)の化合物が得られる。式(27) (式中、 Y は O である)の中間体は不活性溶媒中、塩基を存在させ、またはさせずにハロゲン化剤またはスルホニル化剤で処理し、次いで不活性溶媒中、塩基を存在させ、またはさせずに R^3H または R^2H と反応させることにより式(1) (式中、 Z は CR^2 である)の化合物が得られる。

当業者が認めるように、式(1)の化合物を得るためにはスキーム15において、様々な順序の反応配列でハロゲン化剤、スルホニル化剤、 R^3H または R^2H の様々な組合わせを用いることができる。例えば、ある場合には、化合物を化学量論的量のハロゲン化剤またはスルホニル化剤と反応させ、 R^2H (または R^3H)と反応させ、次いでハロゲン化剤またはスルホニル化剤との反応を繰り返し、さらに R^3H (または R^2H)と反応させて式(1)の化合物を得ることが望ましいこともある。これらの変換に使用する反応条件および試薬は、スキーム14(A

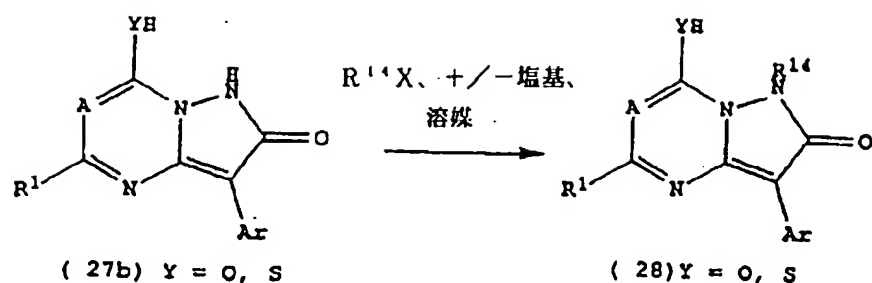
がCRの場合)で式(22)の化合物を式(23)の化合物、さらに式(1)の化合物に変換する場合、またはスキーム1(式中、AはNである)で式(7)の化合物を式(8)の化合物、さらに式(1)の化合物に変換する場合に用いた条件と同様である。

別法としては、スキーム15で式(27)(式中、YはSである)の化合物を式(1)の化合物に変換することもできる。式(27)の中間体化合物を不活性溶媒中で R^fX (式中、 R^f は低級アルキル、Xはハロゲン、アルカンスルホニルオキシまたはハロアルカンスルホニルオキシである)の化合物でアルキル化し、(次いで、任意選択で、不活性溶媒中で酸化剤により酸化し)、さらに不活性溶媒中、塩基を存在させ、またはさせずに R^3H と反応させることにより、式(1)の化合物が得られる。用いる反応条件および試薬は、スキーム2で式(7)の中間体化合物を式(12)(または式(13))の化合物、さらに式(1)の化合物に変換するのに用いた条件と同様である。

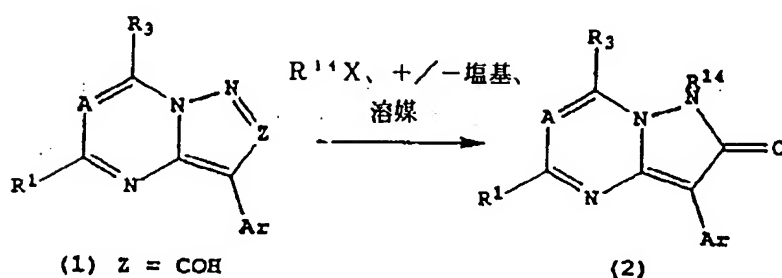
式(1)の化合物は、スキーム15に示される別途経路を用い、式(24)の化合物から製造できる。式(24)の化合物を、スキーム10で式(3)の化合物を式(17)の化合物、さらに式(7)の化合物に変換する場合に使用した条件を用い、不活性溶媒中、酸を存在させ、またはさせずに式 $NH_2NH(C=NH)NH_2$ の化合物との反応、続く式 $R^1C(OR_o)_3$ (式中、 R_o は低級アルキル、 R^1 は上記で定義した通りである)の化合物との反応を経由して、式(27)の化合物に変換することができる。

式(2)のいくつかの化合物は、スキーム16に図示する方法によって製造できる。

スキーム16



本文参照



式(27b)の化合物を、不活性溶媒中、塩基を存在させ、またはさせずに式 R^{14}X (式中、 R^{14} は上記で定義した通りであり、 X はハロゲン、アルカンスルホニルオキシまたはハロアルカンスルホニルオキシである)の種々のアルキル化剤と処理すると、式(28)の構造が得られる。式(28)(式中、 Y は O である)の化合物を不活性溶媒中、塩基を存在させ、またはさせずにハロゲン化剤またはスルホニル化剤と処理し、続いて不活性溶媒中、塩基を存在させ、またはさせずに R^3H と反応させると、式(2)の化合物が得られる。これら変換の反応条件は、スキーム14(A が CR の場合)で式(22)の化合物を式(23)の化合物、さらに式(1)の化合物に変換する場合、またはスキーム1(式中、 A は N である)で式(7)の化合物を式(8)の化合物、さらに式(1)の化合物に変換する場合に用いた条件と同様である。

別法としては、式(28)(式中、 Y は S である)の化合物を不活性溶媒中で R^fX (式中、 R^f は低級アルキルであり、 X はハロゲン、アルカンスルホニルオ

キシまたはハロアルカンスルホニルオキシである)の化合物でアルキル化し、(次いで、任意選択で、不活性溶媒中で酸化剤により酸化し)、さらに不活性溶媒中、塩基を存在させ、またはさせずに R^3H と反応させることにより、式(1)の化合物が得られる。用いる反応条件および試薬は、スキーム2で式(7)の中間体化合物を式(12)(または式(13))の化合物、さらに式(1)の化合物に変換するのに用いた条件と同様である。

式(1)(式中、ZはCOHである)の化合物は、スキーム16に図示するようにして式(2)の化合物に変換できる。不活性溶媒中、塩基を存在させ、またはさせずに式 $R^{14}X$ (式中、 R^{14} は上記で定義した通りであり、Xはハロゲン、アルカンスルホニルオキシまたはハロアルカンスルホニルオキシである)の種々のアルキル化剤と処理することにより(2)の構造が得られる。当業者が認めるように、スキーム16で用いた方法は式(1)(式中、ZはCOR⁷である)の化合物の製造にも使用できる。

スキーム16の場合、「塩基」および「不活性溶媒」という用語は以下の意味を有することができる。塩基には、アルカリ金属水素化物類(好ましくは水素化ナトリウム)、アルカリ金属アルコキシド類(炭素数1~6)(好ましくはナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシド)、アルカリ土類金属水素化物類、アルカリ金属ジアルキルアミド類(好ましくはリチウムジイソプロピルアミド)、アルカリ金属ビス(トリアルキルシリル)アミド類(好ましくはナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド)、トリアルキルアミン類(好ましくは、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミンまたはトリエチルアミン)または芳香族アミン類(好ましくはピリジン)が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。不活性溶媒には、低級アルカンニトリル類(炭素数1~6、好ましくはアセトニトリル)、ジアルキルエーテル類(好ましくはジエチルエーテル)、環状エーテル類(好ましくはテトラヒドロフランまたは1, 4-ジオキサン)、N, N-ジアルキルホルムアミド類(好ましくはジメチルホルムアミド)、N, N-ジアルキルアセトアミド類(好ましくはジメチルアセトアミド)、環状アミ

ド類（好ましくはN-メチルピロリジン-2-オン）、ジアルキルスルホキシド類（好ましくはジメチルスルホキシド）、芳香族炭化水素類（好ましくは、ベンゼンまたはトルエン）または炭素数1~10でありハロゲン原子数1~10のハロアルカン類（好ましくはジクロロメタン）が含まれてよいが、それらに限定されるものではない。好ましい反応温度は-20℃~100℃の範囲である。

実施例

分析データは下記一般法を用い、以下に記載する化合物について記録した。プロトンNMRスペクトルはIBM-Bruker FT-NMR (300MHz) で記録した。化学シフトは、以下に指定される重クロロホルムまたは重ジメチルスルホキシド中の内部標準テトラメチルシランを基準としてppm (δ) を用いて記録した。質量スペクトル (MS) または高分解能質量スペクトル (HRMS) は、Finnegan MAT 8230分光計（以下に指定されるように、アンモニアをキャリアーガスとする化学イオン化 (CI) またはガスクロマトグラフィ (GC) を用いた）またはHewlett Packard 5988A型分光計で記録した。融点はBuchi Model 510融点測定装置で記録し、未補正である。沸点は未補正である。反応操作中のpH測定はすべて、pH試験紙で行った。

試薬類は市販品を購入し、必要ならばD. PerrinおよびW.L.F. Armarego、実験用薬品の精製(Purification of Laboratory Chemicals)、3版、(New York:Pergamon Press、1988年) に略述される一般法に従い使用に先立って精製した。クロマトグラフィは以下に指示される溶媒系を用いシリカゲル上で行った。混合溶媒系の場合は体積比を示す。それ以外では、部およびパーセントは重量に基づく。

下記の実施例は、本発明をさらに詳細に記述するものである。これらの実施例は、本発明の実行に関して現時点で考えられる最良の手段を説明するもので、例示のために示したものにすぎず、本発明を限定するものではない。

実施例1

2, 7-ジメチル-8-(2, 4-ジメチルフェニル) [1, 5-a]-ピラゾロー [1, 3, 5]-トリアジン-4 (3H)-オンの製造

(式7、式中、YはO、R¹はCH₃、ZはC-CH₃、Arは2, 4-ジメチル

フェニルである)

A. 1-シアノ-1-(2, 4-ジメチルフェニル) プロパン-2-オン

ナトリウムペレット (9.8 g, 0.43 mol) を 2, 4-ジメチルフェニルアセトニトリル (48 g, 0.33 mol) の酢酸エチル (150 mL) 溶液中に周囲温度で少量ずつ加えた。反応混合物を還流温度に加熱し、16 時間撹拌した。得られた懸濁液を室温まで冷却し、ろ過した。集めた沈殿を多量のエーテルで洗浄し、風乾した。固体を水に溶解し、1 N HCl 溶液を加えて pH=5 ~ 6 とした。混合物を酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出した。有機層を合わせ MgSO_4 で乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧留去すると白色の固体が得られた (45.7 g, 収率 74%)。

NMR (CDCl_3 , 300 MHz) : ; CI-MS : 188 (M+H)。

B. 5-アミノ-4-(2, 4-ジメチルフェニル)-3-メチルピラゾール

1-シアノ-1-(2, 4-ジメチルフェニル) プロパン-2-オン (43.8 g, 0.23 mol)、ヒドラジン-水和物 (22 mL, 0.46 mol)、氷酢酸 (45 mL, 0.78 mol) およびトルエン (500 mL) の混合物を、Dean-Stark トラップを備えた装置中、還流温度で 18 時間撹拌した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、溶媒を減圧留去した。残渣を 6 N HCl に溶解して得られる溶液をエーテルで 3 回抽出した。水層に濃アンモニア水を加え、pH=11 とした。得られた半溶液を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、 MgSO_4 で乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧留去すると淡褐色の粘性油状物が得られた (34.6 g, 収率 75%)。

NMR (CDCl_3 , 300 MHz) : 7.10 (s, 1H, 7.05 (d, 2H, J=1), 2.37 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

CI-MS : 202 (M+H)。

C. 5-アセトアミジノ-4-(2, 4-ジメチルフェニル)-3-メチルピラゾール、酢酸塩

炭酸カリウム (69.5 g, 0.50 mol)、ジクロロメタン (120 mL) および水 (350 mL) の混合物を激しく撹拌しながら、エチルアセトイミダ

ート塩酸塩 (60 g, 0.48 mol) を手早く加えた。二層を分離し、水層をジクロロメタン (2×120 mL) で抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥し、ろ過した。溶媒を常圧蒸留によって留去し、透明な淡黄色液体である容器内の残渣 (35.0 g) をさらに精製することなく用いた。

5-アミノ-4-(2,4-ジメチルフェニル)-3-メチルピラゾール (34 g, 0.17 mol)、エチルアセトイミダート (22 g, 0.25 mol) およびアセトニトリル (500 mL) の混合物を攪拌しながら、氷酢酸 (9.7 mL, 0.17 mol) を加えた。得られた反応混合物を室温で3日間攪拌し、攪拌終了後、始めの体積の約3分の1まで減圧濃縮した。得られた懸濁液をろ過し、集めた固体を多量のエーテルで洗浄した。白色固体は減圧で乾燥した (31.4 g, 収率61%)。

NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) : 7.00 (s, 1H)、6.90 (dd, 2H, J=7, 1)、2.28 (s, 3H)、2.08 (s, 3H)、2.00 (s, 3H)、1.90 (s, 3H)、1.81 (s, 3H)。

CI-MS : 243 (M+H)。

D. 2,7-ジメチル-8-(2,4-ジメチルフェニル) [1,5-a]-ピラゾロー [1,3,5]-トリアジン-4(3H)-オン

ナトリウムペレット (23 g, 1 mol) を激しく攪拌したエタノール (500 mL) に少量ずつ加えた。ナトリウムがすべて反応した後、5-アセトアミノ-4-(2,4-ジメチルフェニル)-3-メチルピラゾール、酢酸塩 (31.2 g, 0.1 mol) および炭酸ジエチル (97 mL, 0.8 mol) を加えた。得られた反応混合物を還流温度まで加熱し、18時間攪拌した。混合物を室温ま

で冷却し、溶媒を減圧留去した。残渣を水に溶解し、1N HCl 溶液をゆっくりと加えて pH=5~6 とした。水層を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧留去すると淡黄褐色の固体が得られた (26 g, 収率98%)。

NMR (CDCl₃, 300 MHz) : 7.15 (s, 1H)、7.09 (s、

2H)、2.45 (s, 3H)、2.39 (s, 3H)、2.30 (s, 3H)

。

CI-MS: 269 (M+H)。

実施例2

5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル) [1, 5-a] - [1, 2, 3] トリアゾロー [1, 3, 5] - トリアジン-7 (6H) - オンの製造
(式7、式中、YはO、R¹はCH₃、ZはN、Arは2, 4, 6-トリメチルフェニルである)

A. 1-フェニルメチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル) - 5-アミノトリアゾール

シアン化2, 4, 6-トリメチルベンジル (1.0 g、6.3 mmol)、アジ化ベンジル (0.92 g、6.9 mmol) およびカリウムt-ブトキシド (0.78 g、6.9 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に加えた混合物を2.5日間周囲温度で攪拌した。得られた懸濁液を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧留去すると褐色油状物質が得られた。これをエーテルで粉碎し、ろ過すると黄色の固体が得られた (1.12 g、収率61%)。

NMR (CDCl₃, 300 MHz) : 7.60~7.30 (m, 5H)、7.30~7.20 (m, 2H)、5.50 (s, 2H)、3.18 (ブロード s, 2H)、2.30 (s, 3H)、2.10 (s, 6H)。

CI-MS: 293 (M+H)。

B. 4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル) - 5-アミノトリアゾール

液体アンモニア (30 mL) および1-フェニルメチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル) - 5-アミノトリアゾール (1.1 g、3.8 mmol) の混合物に、ナトリウム (500 mg、22 mmol) を攪拌しながら加えた。反応混合物を濃緑色が持続するまで攪拌した。塩化アンモニウム溶液 (mL) を加え、周囲温度に温めながら16時間攪拌した。残渣を1M HClで処理し、ろ過した。水層を濃アンモニア水で塩基性とし (pH=9)、酢酸エチルで3回

抽出した。有機層を合わせ、 MgSO_4 で乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧留去すると、薄層クロマトグラフィ（酢酸エチル）で単一である黄色の固体が得られた（520mg）。

NMR (CDCl_3 , 300MHz) : 6.97 (s, 2H)、3.68~3.50 (ブロードs, 2H)、2.32 (s, 3H)、2.10 (s, 6H)。

CI-MS : 203 (M+H)。

C. 4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-5-アセトアミノトリアゾール、酢酸塩

4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-5-アミノトリアゾール (400mg, 1.98mmol)、エチルアセトイミダート (261mg, 3mmol) および氷酢酸 (0.1mL, 1.98mmol) のアセトニトリル (6mL) 溶液を周囲温度で4時間攪拌した。得られた懸濁液をろ過し、集めた固体を多量のエーテルで洗浄した。減圧で乾燥すると白色固体が得られた (490mg、収率82%)。

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) : 7.90~7.70 (ブロードs, 0.5H)、7.50~7.20 (ブロードs, 0.5H)、6.90 (s, 2H)、6.90 (s, 2H)、3.50~3.10 (ブロードs, 3H)、2.30~2.20 (ブロードs, 3H)、2.05 (d, 1H, $J=7$)、1.96 (s, 6H)、1.87 (s, 6H)。CI-MS : 244 (M+H)。

D. 5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル) [1, 5-a] - [1, 2, 3] -トリアゾロー [1, 3, 5] -トリアジン-7 (4H) -オンナトリウム (368mg, 16.2mmol) をエタノール (10mL) に室温で攪拌しながら加えた。ナトリウムが反応した後、4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-5-アセトアミノトリアゾール、酢酸塩 (490mg, 1.6mmol) および炭酸ジエチル (1.6mL, 13mmol) を加えた。反応混合物を還流温度で5時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。反応混合物を水で希釈し、1N HCl 溶液を加えてpH=5~6とし、酢酸エチルによる抽出を3回行った。有機層を合わせ、 MgSO_4 で乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧留去

すると黄色の残渣が得られた。エーテルで粉碎し、ろ過すると黄色の固体が得られた (300mg、収率69%)。

NMR (CDCl₃, 300MHz) : 6.98 (s, 2H)、2.55 (s, 3H)、2.35 (s, 3H)、2.10 (s, 6H)。

CI-MS: 270 (M+H)。

実施例3

4-(ジ(カルボメトキシ)メチル)-2,7-ジメチル-8-(2,4-ジメチルフェニル) [1,5-a]-ピラゾロー [1,3,5]-トリアジンの製造 (式1、式中、R³はCH(CHCO₂CH₃)₂、R¹はCH₃、ZはC-CH₃、Arは2,4-ジメチルフェニルである)

A. 4-クロロ-2,7-ジメチル-8-(2,4-ジクロロフェニル) [1,5-a]-ピラゾロトリアジン

2,7-ジメチル-8-(2,4-ジメチルフェニル) [1,5-a]-ピラゾロー-1,3,5-トリアジン-4-オン (実施例1、1.38g、4.5mmol)、N,N-ジメチルアニリン (1mL、8mmol) およびオキシ塩化リン (10mL) の混合物を還流温度で48時間攪拌した。過剰のオキシ塩化リンを減圧留去した。残渣を氷水に注加し、短時間攪拌し、酢酸エチルで3回素早く抽出を行った。有機層を合わせ、水で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥し、ろ過し

た。溶媒を減圧留去すると褐色油状物質が得られた。フラッシュカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル:ヘキサン::1:4) で一つの分画 (R_f=0.5) を得た。溶媒を減圧留去すると黄色油状物が得られた。(1.0g、収率68%)

NMR (CDCl₃, 300MHz) : 7.55 (d, 1H, J=1)、7.38 (dd, 1H, J=7, 1)、7.30 (d, 1H, J=7)、2.68 (s, 3H)、2.45 (s, 3H); CI-MS: 327 (M+H)。

B. 4-(ジ(カルボメトキシ)メチル)-2,7-ジメチル-8-(2,4-ジメチルフェニル) [1,5-a]-ピラゾロー-1,3,5-トリアジン

洗浄のたびにヘキサンを捨てながら水素化ナトリウム (60%油中、80mg、2mmol) をヘキサンで2回洗浄し、無水テトラヒドロフラン (THF、1mL) 中に加えた。マロン酸ジエチル (0.32g、2mmol) のTHF (2mL) 溶液を5分間で滴下した。その間激しい気体の発生が起きた。4-クロロ-2,7-ジメチル-8-(2,4-ジクロロフェニル) [1,5-a]-ピラゾロトリアジン (0.5g、1.75mmol) のTHF (2mL) 溶液を加え、反応混合物を窒素雰囲気下で48時間攪拌した。得られた懸濁液を水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、食塩水で1回洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧留去すると褐色油状物が得られた。カラムクロマトグラフィ (酢酸エチル:ヘキサン::1:9) を行い、溶媒を減圧留去すると、淡黄色の固体が得られた (R_f=0.2、250mg、収率35%)。

融点50~52℃。

NMR (CDCl₃, 300MHz) : 12.35 (ブロードs, 1H)、7.15~7.00 (m, 3H)、4.40 (q, 2H, J=7)、4.30 (q, 2H, J=7)、2.4、2.35、2.3、2.2、2.1 (5s, 12H)、1.4 (t, 3H, J=7)、1.35~1.25 (m, 3H) ;

CI-HRMS : 計算値 : 411.2032、実測値 : 411.2023。

実施例6

4-(1,3-ジメトキシ-2-プロピルアミノ)-2,7-ジメチル-8-(2,4-ジクロロフェニル) [1,5-a]-ピラゾロ-1,3,5-トリアジンの製造

(式1、式中、R³はNHCH(CH₂OCH₃)₂、R¹はCH₃、ZはC-CH₃、Arは2,4-ジクロロフェニルである)

A. 4-クロロ-2,7-ジメチル-8-(2,4-ジクロロフェニル) [1,5-a]-ピラゾロトリアジン

2,7-ジメチル-8-(2,4-ジメチルフェニル) [1,5-a]-ピラゾロ-1,3,5-トリアジン-4-オン (実施例1、1.38g、4.5mmol)、N,N-ジメチルアニリン (1mL、8mmol) およびオキシ塩化リ

ン (10 mL) の混合物を還流温度で 48 時間攪拌した。過剰のオキシ塩化リンを減圧留去した。残渣を氷水に注加し、短時間攪拌し、酢酸エチルで 3 回素早く抽出を行った。有機層を合わせ、氷水で洗浄し、次いで MgSO_4 で乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧留去すると褐色油状物が得られた。フラッシュカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル:ヘキサン::1:4) で一つの分画 ($R_f=0.5$) を得た。溶媒を減圧留去すると黄色油状物が得られた。(1.0 g、収率 68%)。

NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.55 (d, 1H, $J=1$)、7.38 (dd, 1H, $J=7, 1$)、7.30 (d, 1H, $J=7$)、2.68 (s, 3H)、2.45 (s, 3H); CI-MS: 327 (M+H)。

B. 4-(1,3-ジメトキシ-2-プロピルアミノ)-2,7-ジメチル-8-(2,4-ジクロロフェニル) [1,5-a]-ピラゾロー-1,3,5-トリアジン

4-クロロ-2,7-ジメチル-8-(2,4-ジクロロフェニル) [1,5-a]-ピラゾロー-1,3,5-トリアジン (パート A, 570 mg, 1.74 mmol)、1,3-ジメトキシプロピル-2-アミノプロパン (25 mg, 2.08 mmol) およびエタノール (10 mL) の混合物を周囲温度で 18 時間攪

拌した。反応混合物を水 (25 mL) に注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、 MgSO_4 で乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧留去した。カラムクロマトグラフィ (CH_2Cl_2 : CH_3OH ::50:1) で一つの分画を得た。溶媒を減圧留去すると固体が得られた (250 mg、収率 35%)。

融点 118~120℃。

NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.50 (s, 1H)、7.28 (dd, 2H, $J=8, 1$)、6.75 (d, 1H, $J=8$)、4.70~4.58 (m, 1H)、3.70~3.55 (m, 4H)、3.43 (s, 6H)、2.50 (s, 3H)、2.35 (s, 3H)。

CI-HRMS: 計算値: 409.1072、実測値: 409.1085。

元素分析：

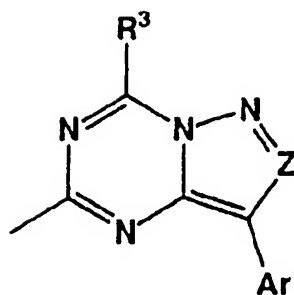
計算値 ($C_{18}H_{21}Cl_2N_5O_2$) : C、52.69、H、5.17、N、17.07、Cl、17.28。

実測値 : C、52.82、H、5.06、N、16.77、Cl、17.50。

有機合成に熟達せし当業者に知られている上記製造法および改変法を用い、表1～4の下記実施例を製造できる。

表1に概略を示した実施例は、実施例1、2、3または6で略述した方法により製造できる。常用する略語で、Phはフェニル、Prはプロピル、Meはメチル、Etはエチル、Buはブチル、Exは実施例を表す。

表 1



Ex.	Z	B ₃	Ar	oil は オイル mp (°C)
6 ^a	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,4-Cl ₂ -Ph	118-120
7 ^b	C-Me	NHCHPr ₂	2,4-Cl ₂ -Ph	114-116
8 ^c	C-Me	NEtBu	2,4-Cl ₂ -Ph	oil
9 ^d	C-Me	NPr(CH ₂ -c-C ₃ H ₅)	2,4-Cl ₂ -Ph	oil
10 ^e	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4-Cl ₂ -Ph	oil
11 ^f	C-Me	NH-3-ヘブチル	2,4-Cl ₂ -Ph	90-92
12 ^g	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2,4-Cl ₂ -Ph	179-181
13 ^h	C-Me	NEt ₂	2,4-Cl ₂ -Ph	133-134
14 ⁱ	C-Me	NHCH(CH ₂ OEt) ₂	2,4-Cl ₂ -Ph	oil
15 ^j	C-Me	NH-3-ペンチル	2,4-Cl ₂ -Ph	139-140
16 ^k	C-Me	NMePh	2,4-Cl ₂ -Ph	60-62
17 ^l	C-Me	NPr ₂	2,4-Cl ₂ -Ph	oil
18 ^m	C-Me	NH-3-ヘキシル	2,4-Cl ₂ -Ph	130-132
19	C-Me	モルホリノ	2,4-Cl ₂ -Ph	
20	C-Me	N(CH ₂ Ph)CH ₂ CH ₂ OMe	2,4-Cl ₂ -Ph	
21	C-Me	NHCH(CH ₂ Ph)CH ₂ OMe	2,4-Cl ₂ -Ph	
22	C-Me	NH-4-テトラヒドロピラニル	2,4-Cl ₂ -Ph	
23	C-Me	NH-シクロペンチル	2,4-Cl ₂ -Ph	
24	C-Me	1,2,3,4-テトラヒドロ- イソキノリニル	2,4-Cl ₂ -Ph	
25	C-Me	CH ₂ -(1,2,3,4-テトラヒドロ- イソキノリニル)	2,4-Cl ₂ -Ph	
26 ⁿ	C-Me	OEt	2,4-Cl ₂ -Ph	141-143
27	C-Me	OCH(Et)CH ₂ OMe	2,4-Cl ₂ -Ph	

28	C-Me	OCH ₂ Ph	2,4-Cl ₂ -Ph	
29	C-Me	O-3-ペンチル	2,4-Cl ₂ -Ph	
30	C-Me	SEt	2,4-Cl ₂ -Ph	
31	C-Me	S(O)Et	2,4-Cl ₂ -Ph	
32	C-Me	SO ₂ Et	2,4-Cl ₂ -Ph	
33	C-Me	CH(CO ₂ Et) ₂	2,4-Cl ₂ -Ph	
34	C-Me	C(Et)(CO ₂ Et) ₂	2,4-Cl ₂ -Ph	
35	C-Me	CH(Et)CH ₂ OH	2,4-Cl ₂ -Ph	
36	C-Me	CH(Et)CH ₂ OMe	2,4-Cl ₂ -Ph	
37	C-Me	CONMe ₂	2,4-Cl ₂ -Ph	
38	C-Me	COCH ₃	2,4-Cl ₂ -Ph	
39	C-Me	CH(OH)CH ₃	2,4-Cl ₂ -Ph	
40	C-Me	C(OH)Ph-3-ピリジル	2,4-Cl ₂ -Ph	
41	C-Me	Ph	2,4-Cl ₂ -Ph	
42	C-Me	2-CF ₃ -Ph	2,4-Cl ₂ -Ph	
43	C-Me	2-Ph-Ph	2,4-Cl ₂ -Ph	
44	C-Me	3-ペンチル	2,4-Cl ₂ -Ph	
45	C-Me	シクロブチル	2,4-Cl ₂ -Ph	
46	C-Me	3-ピリジル	2,4-Cl ₂ -Ph	
47	C-Me	CH(Et)CH ₂ CONMe ₂	2,4-Cl ₂ -Ph	
48	C-Me	CH(Et)CH ₂ CH ₂ NMe ₂	2,4-Cl ₂ -Ph	
49 ^o	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph	125-127
50	C-Me	NHCHPr ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph	
51	C-Me	NEtBu	2,4,6-Me ₃ -Ph	
52	C-Me	NPr(CH ₂ -C-C ₃ H ₅)	2,4,6-Me ₃ -Ph	
53 ^{ae}	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph	123-124
54	C-Me	NH-3-ヘブチル	2,4,6-Me ₃ -Ph	
55 ^{ac}	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2,4,6-Me ₃ -Ph	145-146
56 ^{ah}	C-Me	NEt ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph	88-90
57 ^{ai}	C-Me	NHCH(CH ₂ OEt) ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph	132-134
58 ^{ad}	C-Me	NH-3-ペンチル	2,4,6-Me ₃ -Ph	134-135
59	C-Me	NMePh	2,4,6-Me ₃ -Ph	
60	C-Me	NPr ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph	
61	C-Me	NH-3-ヘキシル	2,4,6-Me ₃ -Ph	
62	C-Me	モルホリノ	2,4,6-Me ₃ -Ph	
63	C-Me	N(CH ₂ Ph)CH ₂ CH ₂ OMe	2,4,6-Me ₃ -Ph	

64	C-Me	NHCH(CH ₂ Ph)CH ₂ OMe	2,4,6-Me ₃ -Ph	
65	C-Me	NH-4-テトラヒドロピラニル	2,4,6-Me ₃ -Ph	
66	C-Me	NH-シクロペンチル	2,4,6-Me ₃ -Ph	
67	C-Me	1,2,3,4-テトラヒドロ- イソキノリニル	2,4,6-Me ₃ -Ph	
68	C-Me	CH ₂ -(1,2,3,4-テトラヒドロ- イソキノリニル)	2,4,6-Me ₃ -Ph	
69	C-Me	OEt	2,4,6-Me ₃ -Ph	
70	C-Me	OCH(Et)CH ₂ OMe	2,4,6-Me ₃ -Ph	
71	C-Me	OCH ₂ Ph	2,4,6-Me ₃ -Ph	
72	C-Me	O-3-ペンチル	2,4,6-Me ₃ -Ph	
73	C-Me	SEt	2,4,6-Me ₃ -Ph	
74	C-Me	S(O)Et	2,4,6-Me ₃ -Ph	
75	C-Me	SO ₂ Et	2,4,6-Me ₃ -Ph	
76	C-Me	CH(CO ₂ Et) ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph	
77	C-Me	C(Et)(CO ₂ Et) ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph	
78	C-Me	CH(Et)CH ₂ OH	2,4,6-Me ₃ -Ph	
79	C-Me	CH(Et)CH ₂ OMe	2,4,6-Me ₃ -Ph	
80	C-Me	CONMe ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph	
81	C-Me	COCH ₃	2,4,6-Me ₃ -Ph	
82	C-Me	CH(OH)CH ₃	2,4,6-Me ₃ -Ph	
83	C-Me	C(OH)Ph-3-ビリジル	2,4,6-Me ₃ -Ph	
84	C-Me	Ph	2,4,6-Me ₃ -Ph	
85	C-Me	2-CF ₃ -Ph	2,4,6-Me ₃ -Ph	
86	C-Me	2-Ph-Ph	2,4,6-Me ₃ -Ph	
87	C-Me	3-ペンチル	2,4,6-Me ₃ -Ph	
88	C-Me	シクロブチル	2,4,6-Me ₃ -Ph	
89	C-Me	3-ビリジル	2,4,6-Me ₃ -Ph	
90	C-Me	CH(Et)CH ₂ CONMe ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph	
91	C-Me	CH(Et)CH ₂ CH ₂ NMe ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph	
92 ^P	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,4-Me ₂ -Ph	44-45
93 ^Q	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4-Me ₂ -Ph	oil
94 ^F	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2,4-Me ₂ -Ph	102-104
95 ^S	C-Me	NH-3-ペンチル	2,4-Me ₂ -Ph	102-104
96 ^t	C-Me	NEt ₂	2,4-Me ₂ -Ph	oil
97 ^u	C-Me	N(CH ₂ CN) ₂	2,4-Me ₂ -Ph	148-150

98 ^v	C-Me	NHCH (Me) CH ₂ OMe	2,4-Me ₂ -Ph	102-104
99 ^w	C-Me	OCH (Et) CH ₂ OMe	2,4-Me ₂ -Ph	oil
100 ^x	C-Me	NPr-C-C ₃ H ₅	2,4-Me ₂ -Ph	oil
101 ^y	C-Me	NHCH (Me) CH ₂ NMe ₂	2,4-Me ₂ -Ph	47-48
102 ^z	C-Me	N (c-C ₃ H ₅) CH ₂ CH ₂ CN	2,4-Me ₂ -Ph	117-118
103 ^{aa}	C-Me	N (Pr) CH ₂ CH ₂ CN	2,4-Me ₂ -Ph	oil
104 ^{ab}	C-Me	N (Bu) CH ₂ CH ₂ CN	2,4-Me ₂ -Ph	oil
105	C-Me	NHCHPr ₂	2,4-Me ₂ -Ph	
106	C-Me	NEtBu	2,4-Me ₂ -Ph	
107	C-Me	NPr (CH ₂ -C-C ₃ H ₅)	2,4-Me ₂ -Ph	
108	C-Me	NH-3-ヘプチル	2,4-Me ₂ -Ph	
109	C-Me	NEt ₂	2,4-Me ₂ -Ph	
110	C-Me	NHCH (CH ₂ OEt) ₂	2,4-Me ₂ -Ph	
111	C-Me	NH-3-ペンチル	2,4-Me ₂ -Ph	
112	C-Me	NMePh	2,4-Me ₂ -Ph	
113	C-Me	NPr ₂	2,4-Me ₂ -Ph	
114	C-Me	NH-3-ヘキシル	2,4-Me ₂ -Ph	
115	C-Me	モルホリノ	2,4-Me ₂ -Ph	
116	C-Me	N (CH ₂ Ph) CH ₂ CH ₂ OMe	2,4-Me ₂ -Ph	
117	C-Me	NHCH (CH ₂ Ph) CH ₂ OMe	2,4-Me ₂ -Ph	
118	C-Me	NH-4-テトラヒドロピラニル	2,4-Me ₂ -Ph	
119	C-Me	NH-シクロペンチル	2,4-Me ₂ -Ph	
120	C-Me	1,2,3,4-テトラヒドロ- イソキノリニル	2,4-Me ₂ -Ph	
121	C-Me	CH ₂ -(1,2,3,4-テトラヒドロ- イソキノリニル)	2,4-Me ₂ -Ph	
122	C-Me	OEt	2,4-Me ₂ -Ph	
123	C-Me	OCH (Et) CH ₂ OMe	2,4-Me ₂ -Ph	
124	C-Me	OCH ₂ Ph	2,4-Me ₂ -Ph	
125	C-Me	O-3-ペンチル	2,4-Me ₂ -Ph	
126	C-Me	SEt	2,4-Me ₂ -Ph	
127	C-Me	S (O) Et	2,4-Me ₂ -Ph	
128	C-Me	SO ₂ Et	2,4-Me ₂ -Ph	
3	C-Me	CH (CO ₂ Et) ₂	2,4-Me ₂ -Ph	50-52
129	C-Me	C (Et) (CO ₂ Et) ₂	2,4-Me ₂ -Ph	

130	C-Me	CH(Et)CH ₂ OH	2,4-Me ₂ -Ph	
131	C-Me	CH(Et)CH ₂ OMe	2,4-Me ₂ -Ph	
132	C-Me	CH(Et)CH ₂ OEt	2,4-Me ₂ -Ph	
133	C-Me	CONMe ₂	2,4-Me ₂ -Ph	
134	C-Me	COCH ₃	2,4-Me ₂ -Ph	
135	C-Me	CH(OH)CH ₃	2,4-Me ₂ -Ph	
136	C-Me	C(OH)Ph-3-ピリジル	2,4-Me ₂ -Ph	
137	C-Me	Ph	2,4-Me ₂ -Ph	
138	C-Me	2-CF ₃ -Ph	2,4-Me ₂ -Ph	
139	C-Me	2-Ph-Ph	2,4-Me ₂ -Ph	
140	C-Me	3-ベンチル	2,4-Me ₂ -Ph	
141	C-Me	シクロブチル	2,4-Me ₂ -Ph	
142	C-Me	3-ピリジル	2,4-Me ₂ -Ph	
143	C-Me	CH(Et)CH ₂ CONMe ₂	2,4-Me ₂ -Ph	
144	C-Me	CH(Et)CH ₂ CH ₂ NMe ₂	2,4-Me ₂ -Ph	
145 ^{bc}	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4-MeO-Ph	45-46
146 ^{bd}	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4-MeO-Ph	oil
147 ^{be}	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Me-4-MeO-Ph	86-88
148 ^{bf}	C-Me	N(Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Me-4-MeO-Ph	oil
149	C-Me	OCH(Et)CH ₂ OMe	2-Me-4-MeO-Ph	
150 ^{af}	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-MeO-Ph	88-90
151 ^{al}	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-MeO-Ph	oil
152 ^{ag}	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Br-4-MeO-Ph	95-97
153	C-Me	N(Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Br-4-MeO-Ph	
154	C-Me	OCH(Et)CH ₂ OMe	2-Br-4-MeO-Ph	
155	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4-NMe ₂ -Ph	
156	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4-NMe ₂ -Ph	oil
157	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Me-4-NMe ₂ -Ph	
158	C-Me	N(Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Me-4-NMe ₂ -Ph	
159	C-Me	OCH(Et)CH ₂ OMe	2-Me-4-NMe ₂ -Ph	
160	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-NMe ₂ -Ph	
161	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-NMe ₂ -Ph	
162	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Br-4-NMe ₂ -Ph	
163	C-Me	N(Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Br-4-NMe ₂ -Ph	
164	C-Me	OCH(Et)CH ₂ OMe	2-Br-4-NMe ₂ -Ph	
165	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-i-Pr-Ph	

166	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-i-Pr-Ph	
167	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Br-4-i-Pr-Ph	
168	C-Me	N(Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Br-4-i-Pr-Ph	
169	C-Me	OCH(Et)CH ₂ OMe	2-Br-4-i-Pr-Ph	
170	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-Me-Ph	
171	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-Me-Ph	
172	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Br-4-Me-Ph	
173	C-Me	N(Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Br-4-Me-Ph	
174	C-Me	OCH(Et)CH ₂ OMe	2-Br-4-Me-Ph	
175 ^{ar}	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4-Br-Ph	108-109
176	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4-Br-Ph	
177	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Me-4-Br-Ph	
178	C-Me	N(Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Me-4-Br-Ph	
179	C-Me	OCH(Et)CH ₂ OMe	2-Me-4-Br-Ph	
180	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,6-Me ₂ -Ph	
181	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,6-Me ₂ -Ph	
182	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	4-Br-2,6-(Me) ₂ -Ph	
183	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	4-Br-2,6-(Me) ₂ -Ph	
184	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	4-i-Pr-2-SMe-Ph	
185	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	4-i-Pr-2-SMe-Ph	
186	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-CF ₃ -Ph	
187	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-CF ₃ -Ph	
188	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4,6-(MeO) ₂ -Ph	
189	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4,6-(MeO) ₂ -Ph	
190	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ -Ph	
191	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ -Ph	
192	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,6-(Me) ₂ -4-SMe-Ph	
193	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,6-(Me) ₂ -4-SMe-Ph	
194	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	4-(OMe)-2-Br-Ph	
195	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	4-(OMe)-2-Br-Ph	
196	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,4,6-Me ₃ -2,4,6-F ₃ -Ph	
197	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4,6-Me ₃ -2,4,6-F ₃ -Ph	
198	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,4-(Br) ₂ -Ph	
199	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4-(Br) ₂ -Ph	
200	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	4-i-Pr-2-SMe-Ph	
201	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	4-i-Pr-2-SMe-Ph	

202	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	4-i-Pr-2-SO ₂ Me-Ph
203	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	4-i-Pr-2-SO ₂ Me-Ph
204	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,6-(Me) ₂ -4-SMe-Ph
205	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,6-(Me) ₂ -4-SMe-Ph
206	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,6-(Me) ₂ -4-SO ₂ Me-Ph
207	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,6-(Me) ₂ -4-SO ₂ Me-Ph
208	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-I-4-i-Pr-Ph
209	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-I-4-i-Pr-Ph
210	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-N(Me) ₂ -6-MeO-Ph
211	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-N(Me) ₂ -6-MeO-Ph
212	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,4-[SMe] ₂ -Ph
213	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4-[SMe] ₂ -Ph
214	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,4-[SO ₂ Me] ₂ -Ph
215	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4-[SO ₂ Me] ₂ -Ph
216	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	4-i-Pr-2-SMe-Ph
217	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	4-i-Pr-2-SMe-Ph
218	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	4-i-Pr-2-SO ₂ Me-Ph
219	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	4-i-Pr-2-SO ₂ Me-Ph
220	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-N(Me) ₂ -4-Me-Ph
221	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-N(Me) ₂ -4-Me-Ph
222	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-MeS-4,6-(Me) ₂ -Ph
223	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-MeS-4,6-(Me) ₂ -Ph
224	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-(CH ₃ CO)-4,6-(Me) ₂ -Ph
225	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-(CH ₃ CO)-4,6-(Me) ₂ -Ph
226	H	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,4-Me ₂ -Ph
227	H	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,4-Me ₂ -Ph
228	CF ₃	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4-Me ₂ -Ph
229	CF ₃	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4-Me ₂ -Ph
230	N	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph
231	N	NHCHPr ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph
232	N	NEtBu	2,4,6-Me ₃ -Ph
233	N	NPr(CH ₂ -c-C ₃ H ₅)	2,4,6-Me ₃ -Ph
234	N	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph
235	N	NH-3-ヘブチル	2,4,6-Me ₃ -Ph
236	N	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2,4,6-Me ₃ -Ph
237	N	NEt ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph

238	N	NHCH(CH ₂ OEt) ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph
239	N	NH-3-ベンチル	2,4,6-Me ₃ -Ph
240	N	NMePh	2,4,6-Me ₃ -Ph
241	N	NPr ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph
242	N	NH-3-ヘキシル	2,4,6-Me ₃ -Ph
243	N	モルホリノ	2,4,6-Me ₃ -Ph
244	N	N(CH ₂ Ph)CH ₂ CH ₂ OMe	2,4,6-Me ₃ -Ph
245	N	NHCH(CH ₂ Ph)CH ₂ OMe	2,4,6-Me ₃ -Ph
246	N	NH-4-テトラヒドロピラニル	2,4,6-Me ₃ -Ph
247	N	NH-シクロベンチル	2,4,6-Me ₃ -Ph
248	N	1,2,3,4-テトラヒドロ- イソキノリニル	2,4,6-Me ₃ -Ph
249	N	CH ₂ -(1,2,3,4-テトラヒドロ- イソキノリニル)	2,4,6-Me ₃ -Ph
250	N	OEt	2,4,6-Me ₃ -Ph
251	N	OCH(Et)CH ₂ OMe	2,4,6-Me ₃ -Ph
252	N	OCH ₂ Ph	2,4,6-Me ₃ -Ph
253	N	O-3-ベンチル	2,4,6-Me ₃ -Ph
254	N	SEt	2,4,6-Me ₃ -Ph
255	N	S(O)Et	2,4,6-Me ₃ -Ph
256	N	SO ₂ Et	2,4,6-Me ₃ -Ph
257	N	CH(CO ₂ Et) ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph
258	N	C(Et)(CO ₂ Et) ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph
259	N	CH(Et)CH ₂ OH	2,4,6-Me ₃ -Ph
260	N	CH(Et)CH ₂ OMe	2,4,6-Me ₃ -Ph
261	N	CONMe ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph
262	N	COCH ₃	2,4,6-Me ₃ -Ph
263	N	CH(OH)CH ₃	2,4,6-Me ₃ -Ph
264	N	C(OH)Ph-3-ピリジル	2,4,6-Me ₃ -Ph
265	N	Ph	2,4,6-Me ₃ -Ph
266	N	2-CF ₃ -Ph	2,4,6-Me ₃ -Ph
267	N	2-Ph-Ph	2,4,6-Me ₃ -Ph
268	N	3-ベンチル	2,4,6-Me ₃ -Ph
269	N	シクロブチル	2,4,6-Me ₃ -Ph
270	N	3-ピリジル	2,4,6-Me ₃ -Ph
271	N	CH(Et)CH ₂ CONMe ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph

272	N	CH(Et)CH ₂ CH ₂ NMe ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph
273	N	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,4-Me ₂ -Ph
274	N	NHCHPr ₂	2,4-Me ₂ -Ph
275	N	NEtBu	2,4-Me ₂ -Ph
276	N	NPr(CH ₂ -c-C ₃ H ₅)	2,4-Me ₂ -Ph
277	N	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4-Me ₂ -Ph
278	N	NH-3-ヘブチル	2,4-Me ₂ -Ph
279	N	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2,4-Me ₂ -Ph
280	N	NEt ₂	2,4-Me ₂ -Ph
281	N	NHCH(CH ₂ OEt) ₂	2,4-Me ₂ -Ph
282	N	NH-3-ペンチル	2,4-Me ₂ -Ph
283	N	NMePh	2,4-Me ₂ -Ph
284	N	NPr ₂	2,4-Me ₂ -Ph
285	N	NH-3-ヘキシル	2,4-Me ₂ -Ph
286	N	モルホリノ	2,4-Me ₂ -Ph
287	N	N(CH ₂ Ph)CH ₂ CH ₂ OMe	2,4-Me ₂ -Ph
288	N	NHCH(CH ₂ Ph)CH ₂ OMe	2,4-Me ₂ -Ph
289	N	NH-4-テトラヒドロピラニル	2,4-Me ₂ -Ph
290	N	NH-シクロペンチル	2,4-Me ₂ -Ph
291	N	1,2,3,4-テトラヒドロ- イソキノリニル	2,4-Me ₂ -Ph
292	N	CH ₂ -(1,2,3,4-テトラヒドロ- イソキノリニル)	2,4-Me ₂ -Ph
293	N	OEt	2,4-Me ₂ -Ph
294	N	OCH(Et)CH ₂ OMe	2,4-Me ₂ -Ph
295	N	OCH ₂ Ph	2,4-Me ₂ -Ph
296	N	O-3-ペンチル	2,4-Me ₂ -Ph
297	N	SEt	2,4-Me ₂ -Ph
298	N	S(O)Et	2,4-Me ₂ -Ph
299	N	SO ₂ Et	2,4-Me ₂ -Ph
300	N	CH(CO ₂ Et) ₂	2,4-Me ₂ -Ph
301	N	C(Et)(CO ₂ Et) ₂	2,4-Me ₂ -Ph
302	N	CH(Et)CH ₂ OH	2,4-Me ₂ -Ph
303	N	CH(Et)CH ₂ OMe	2,4-Me ₂ -Ph
304	N	CONMe ₂	2,4-Me ₂ -Ph
305	N	COCH ₃	2,4-Me ₂ -Ph

306	N	CH(OH)CH ₃	2,4-Me ₂ -Ph	
307	N	C(OH)Ph-3-ピリジル	2,4-Me ₂ -Ph	
308	N	Ph	2,4-Me ₂ -Ph	
309	N	2-CF ₃ -Ph	2,4-Me ₂ -Ph	
310	N	2-Ph-Ph	2,4-Me ₂ -Ph	
311	N	3-ベンチル	2,4-Me ₂ -Ph	
312	N	シクロブチル	2,4-Me ₂ -Ph	
313	N	3-ピリジル	2,4-Me ₂ -Ph	
314	N	CH(Et)CH ₂ CONMe ₂	2,4-Me ₂ -Ph	
315	N	CH(Et)CH ₂ CH ₂ NMe ₂	2,4-Me ₂ -Ph	
316an	C-Me	NEt ₂	2-Br-4-MeO-Ph	oil
317am	C-Me	NH-3-ベンチル	2-Br-4-MeO-Ph	oil
318aj	C-Me	NHCH(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ OMe	2,4,6-Me ₃ -Ph	101-103
319ao	C-Me	NH(c-C ₃ H ₅)	2,4-Me ₂ -Ph	oil
320ak	C-Me	モルホリノ	2,4,6-Me ₃ -Ph	139-141
321ap	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-CN-4-Me-Ph	152-153
322aq	C-Me	N(c-C ₃ H ₅)CH ₂ CH ₂ CN	2,4,6-Me ₃ -Ph	149-151
324as	C-Me	NHCH(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ OMe	2-Me-4-Br-Ph	115-117
325at	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,5-Me ₂ -4-MeO-Ph	55-57
326au	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,5-Me ₂ -4-MeO-Ph	72
327av	C-Me	NH-3-ベンチル	2,5-Me ₂ -4-MeO-Ph	45-47
328aw	C-Me	NEt ₂	2,5-Me ₂ -4-MeO-Ph	oil
329ax	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4-MePh	80-81
330ay	C-Me	NCH(Et)CH ₂ OMe	2-Cl-4-MePh	77-79
331az	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4-MePh	oil
332ba	C-Me	(S)-NHCH(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ OMe	2-Cl-4-MePh	139-140
333bb	C-Me	N(c-C ₃ H ₅)CH ₂ CH ₂ CN	2,5-Me ₂ -4-MeOPh	120-122
334bg	C-Me	NEt ₂	2-Me-4-MeOPh	oil
335bh	C-Me	OEt	2-Me-4-MeOPh	oil
336bi	C-Me	(S)-NHCH(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ OMe	2-Me-4-MeOPh	oil
337bj	C-Me	N(c-C ₃ H ₅)CH ₂ CH ₂ CN	2-Me-4-MeOPh	129
338bk	C-Me	NHCH(CH ₂ CH ₂ OEt) ₂	2-Me-4-MeOPh	amorph.
339	C-Me	N(c-C ₃ H ₅)CH ₂ CH ₂ CN	2,4-Cl ₂ -Ph	109-110
340	C-Me	(S)-NHCH(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ OMe	2,4-Cl ₂ -Ph	93-94
341	C-Me	NH-3-ベンチル	2-Me-4-BrPh	118-119
342	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4-BrPh	oil

343	C-Me	NHCH(CH ₂ -iPr)CH ₂ OMe	2,4-Me ₂ -Ph	oil
344	C-Me	NHCH(Pr)CH ₂ OMe	2,4-Me ₂ -Ph	94-95
345	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ OEt	2,4-Me ₂ -Ph	76-77
346	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4-Me ₂ NPh	oil
347	C-Me	NEt ₂	2-Me-4-ClPh	oil
348	C-Me	NH-3-ペンチル	2-Me-4-ClPh	122-124
349	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4-ClPh	oil
350	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4-ClPh	122-123
351	C-Me	NEt ₂	2-Me-4-ClPh	oil
352	C-Me	NEt ₂	2-Cl-4-MePh	oil
353	C-Me	NH-3-ペンチル	2-Cl-4-MePh	120-121
354	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4-MeOPh	
355 ^{bl}	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4-MeOPh	oil
356 ^{bm}	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Cl-4-MeOPh	108-110
357 ^{bn}	C-Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Cl-4-MeOPh	127-129
358 ^{bo}	C-Me	NEt ₂	2-Cl-4-MeOPh	oil
359 ^{bp}	C-Me	NH-3-ペンチル	2-Cl-4-MeOPh	77-79
360	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4-MeOPh	
361	C-Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4-MeOPh	
362	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4-MeOPh	
363	C-Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4-MeOPh	
364	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4-MeOPh	
365	C-Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4-MeOPh	
366	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph	
367	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph	
368	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph	
369	C-Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph	
370	C-Me	NEt ₂	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph	
371	C-Me	NH-3-ペンチル	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph	
372	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph	
373	C-Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph	
374 ^{bq}	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph	137-138
375	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph	
376 ^{br}	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph	147-148
377	C-Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph	
378 ^{bs}	C-Me	NEt ₂	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph	52-58

379	C-Me	NH-3-ペンチル	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
380	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
381	C-Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
382	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
383	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
384	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
385	C-Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
386	C-Me	NEt ₂	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
387	C-Me	NH-3-ペンチル	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
388	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
389	C-Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
390	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
391	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
392	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
393	C-Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
395	C-Me	NEt ₂	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
396	C-Me	NH-3-ペンチル	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
397	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
398	C-Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
399	C-Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Br-4,6-(MeO) ₂ Ph
400	C-Me	NEt ₂	2-Br-4,6-(MeO) ₂ Ph
401	C-Me	NH-3-ペンチル	2-Br-4,6-(MeO) ₂ Ph
402	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4,6-(MeO) ₂ Ph
403	C-Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4,6-(MeO) ₂ Ph
404	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4-MeOPh
405	C-Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4-MeOPh
406	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-MePh
407	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-MePh
408	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
409	C-Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-MeO-4-MePh
410	C-Me	NEt ₂	2-MeO-4-MePh
411	C-Me	NH-3-ペンチル	2-MeO-4-MePh
412	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
413	C-Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
414	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-MePh
415	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-MePh

416	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh	
417	C-Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-MeO-4-MePh	
418	C-Me	NEt ₂	2-MeO-4-MePh	
419	C-Me	NH-3-ベンチル	2-MeO-4-MePh	
420	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh	
421	C-Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh	
423 ^{bc}	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-ClPh	oil
424	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-ClPh	
425	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-MeO-4-ClPh	
426	C-Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-MeO-4-ClPh	
427	C-Me	NEt ₂	2-MeO-4-ClPh	
428	C-Me	NH-3-ベンチル	2-MeO-4-ClPh	
429	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-ClPh	
430	C-Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-ClPh	

表1の注:

- a) 分析: 計算値: C, 52.69, H, 5.17, N, 17.07, Cl, 17.28; 実測値: C, 52.82, H, 5.06, N, 16.77, Cl, 17.50.
- b) CI-HRMS: 計算値: 406.1565, 実測値: 405.1573 (M + H);
 分析: 計算値: C: 59.11; H: 6.20; N: 17.23; Cl: 17.45; 実測値: C: 59.93; H: 6.34; N: 16.50; Cl: 16.95;
 NMR (CDCl₃, 300 MHz): 0.95 (t, J = 8, 4H), 1.30-1.40 (m, 4H), 1.50-1.75 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.30-4.45 (m, 1H), 6.15 (d, J = 8, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.50 (s, 1H).
- c) CI-HRMS: 計算値: 392.1409, 実測値: 392.1388 (M + H);
 NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.00 (t, J = 8, 3H), 1.35 (t, J = 8, 3H), 1.41 (q, J = 8, 2H), 1.65-1.85 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.85-4.20 (m, 4H), 7.30 (s, 2H), 7.50 (s, 1H).
- d) CI-HRMS: 計算値: 404.1409, 実測値: 404.1408 (M + H);
 NMR (CDCl₃, 300 MHz): 0.35-0.45 (m, 2H), 0.52-0.62 (m, 2H), 0.98 (t, J = 8, 3H), 1.70-1.90 (m, 2H),

- 2.30 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.85-4.02 (m, 2H),
4.02-4.20 (m, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.50 (s, 1H).
- e) CI-HRMS: 計算値: 424.1307, 実測値: 424.1307 (M + H);
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2.28 (s, 3H), 2.40 (s, 3H),
3.40 (s, 6H), 3.75 (t, J = 8, 4H), 4.20-4.45 (m,
4H), 7.30 (s, 2H), 7.50 (s, 1H).
- f) CI-HRMS: 計算値: 406.1565, 実測値: 406.1578 (M + H);
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 0.90 (t, J = 8, 3H), 1.00 (t,
J = 8, 3H), 1.28-1.45 (m, 4H), 1.50-1.80 (m, 4H),
2.35 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 4.20-4.35 (m, 1H),
6.10-6.23 (m, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.50 (s, 1H).
- g) CI-HRMS: 計算値: 394.1201, 実測値: 394.1209 (M + H);
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.02 (t, J = 8, 3H), 1.65-
1.90 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.40 (s,
3H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.35-4.45 (brs, 1H), 6.50-
6.60 (m, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.50 (s, 1H).
- h) CI-HRMS: 計算値: 364.1096, 実測値: 364.1093 (M + H);
分析: 計算値: C: 56.05; H: 5.27; N: 19.23; Cl:
19.46; 実測値: C: 55.96; H: 5.24; N: 18.93; Cl:
19.25;
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.35 (t, J = 8, 6H), 2.30 (3,
3H), 2.40 (s, 3H), 3.95-4.15 (m, 4H), 7.30 (s, 2H),
7.50 (d, J = 1, 1H).
- i) CI-HRMS: 計算値: 438.1464, 実測値: 438.1454 (M + H);
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.22 (t, J = 8, 6H), 2.35 (s,
3H), 2.47 (s, 3H), 3.39 (q, J = 8, 4H), 3.65 (dd, J
= 8, 1, 2H), 3.73 (dd, J = 8, 1, 2H), 4.55-4.65 (m,
1H), 6.75 (d, J = 8, 1H), 7.30 (d, J = 1, 2H), 7.50
(s, 1H).
- j) CI-HRMS: 計算値: 378.1252, 実測値: 378.1249 (M + H);
分析: 計算値: C: 57.15; H: 5.61; N: 18.51; Cl:
18.74; 実測値: C: 57.56; H: 5.65; N: 18.35; Cl:
18.45;
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.00 (t, J = 8, 6H), 1.55-
1.70 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.50

- (s, 3H), 4.15-4.25 (m, 1H), 6.18 (d, $J = 8$, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.50 (s, 1H).
- k) CI-HRMS: 計算値: 398.0939, 実測値: 398.0922 (M + H);
 分析: 計算値: C: 60.31; H: 4.30; N: 17.58; Cl: 17.80; 実測値: C: 60.29; H: 4.59; N: 17.09; Cl: 17.57;
 NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2.05 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 7.20-7.45 (m, 7H), 7.50 (d, $J = 1$, 1H).
- l) CI-HRMS: 計算値: 392.1409, 実測値: 392.1391 (M + H);
 NMR (CDCl₃, 300 MHz): 0.98 (t, $J = 8$, 6H), 1.70-1.85 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.80-4.10 (m, 4H), 7.30 (s, 2H), 7.50 (d, $J = 1$, 1H).
- m) CI-HRMS: 計算値: 392.1409, 実測値: 392.1415 (M + H);
 分析: 計算値: C: 58.17; H: 5.92; N: 17.85; Cl: 18.07; 実測値: C: 58.41; H: 5.85; N: 18.10; Cl: 17.75;
 NMR (CDCl₃, 300 MHz): 0.90-1.05 (m, 6H), 1.35-1.55 (m, 2H), 1.55-1.85 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.20-4.35 (m, 1H), 6.15 (d, $J = 8$, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.50 (d, $J = 1$, 1H).
- n) CI-HRMS: 計算値: 337.0623, 実測値: 337.0689 (M + H);
 分析: 計算値: C: 53.43; H: 4.18; N: 16.62; Cl: 21.03; 実測値: C: 53.56; H: 4.33; N: 16.56; Cl: 20.75;
 NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.60 (t, $J = 8$, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.80 (q, $J = 8$, 2H), 7.30 (d, $J = 8$, 1H), 7.35 (dd, $J = 8$, 1, 1H), 7.55 (d, $J = 1$, 1H).
- o) CI-HRMS: 計算値: 383.2321, 実測値: 383.2309 (M + H);
 NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2.00 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.45 (s, 6H), 3.61 (dd, $J = 8$, 8, 2H), 3.70 (dd, $J = 8$, 8, 2H), 4.60-4.70 (m, 1H), 6.70 (d, $J = 8$, 1H), 6.94 (s, 2H).
- p) CI-HRMS: 計算値: 370.2243, 実測値: 370.2246 (M + H);

- 分析： 計算值： C: 65.02; H: 7.38; N: 18.96;
 实测值： C: 65.22; H: 7.39; N: 18.71;
 NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2.18 (s, 3H), 2.30 (s, 3H),
 2.45 (s, 3H), 3.45 (s, 6H), 3.60 (dd, J = 8, 8,
 2H), 3.69 (dd, J = 8, 8, 2H), 4.60-4.70 (m, 1H),
 6.70 (d, J = 8, 1H), 7.05 (d, J = 8, 1H), 7.07 (d,
 J = 8, 1H), 7.10 (s, 1H).
- q) CI-HRMS: 計算值: 384.2400, 实测值: 384.2393 (M + H);
 NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2.16 (s, 3H), 2.25 (s, 3H),
 2.35 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.40 (s, 6H), 3.77 (t,
 J = 8, 4H), 4.20-4.45 (m, 4H), 7.02 (d, J = 8, 1H)
 7.05 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7, 1H).
- r) CI-HRMS: 計算值: 354.2294, 实测值: 354.2271 (M + H);
 分析： 計算值： C: 67.96; H: 7.71; N: 19.81;
 实测值： C: 67.56; H: 7.37; N: 19.60;
 NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.03 (t, J = 8, 3H), 1.65-
 1.88 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.35 (s,
 3H), 2.45 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.50-3.62 (m, 2H),
 4.30-4.45 (m, 1H), 6.51 (d, J = 8, 1H), 7.04 (d, J
 = 8, 1H), 7.10 (d, J = 8, 1H), 7.12 (s, 1H).
- s) CI-HRMS: 計算值: 338.2345, 实测值: 338.2332 (M + H);
 分析： 計算值： C: 71.18; H: 8.06; N: 20.75;
 实测值： C: 71.43; H: 7.80; N: 20.70;
 NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.00 (t, J = 8, 6H), 1.55-
 1.70 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.30
 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.15-4.26 (m,
 1H), 6.17 (d, J = 8, 1H), 7.06 (d, J = 8, 1H), 7.10
 (d, J = 1, 1H), 7.13 (s, 1H).
- t) CI-HRMS: 計算值: 324.2188, 实测值: 324.2188 (M + H);
 NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.25 (t, J = 8, 6H), 2.16 (s,
 3H), 2.28 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.40 (s, 3H),
 3.95-4.20 (m, 4H), 7.05 (dd, J = 8, 1, 1H), 7.07
 (s, 1H), 7.10 (d, J = 1, 1H)
- u) CI-HRMS: 計算值: 346.1780, 实测值: 346.1785 (M + H);
 分析： 計算值： C: 66.07; H: 5.54; N: 28.39;
 实测值： C: 66.07; H: 5.60; N: 27.81;

- NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2.15 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)
2.17 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 5.25-5.35 (m, 4H), 7.08
(s, 2H), 7.15 (s, 1H).
- v) CI-HRMS: 計算値: 340.2137, 実測値: 340.2137 (M + H);
分析: 計算値: C: 67.23; H: 7.42; N: 20.63;
実測値: 67.11; H: 7.39; N: 20.26;
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.40 (d, J = 8, 3H), 2.16 (s,
3H), 2.32 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.42
(s, 3H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.50-4.15 (m, 1H), 6.56
(d, J = 8, 1H), 7.00-7.15 (m, 3H).
- w) CI-HRMS: 計算値: 355.2134, 実測値: 355.2134 (M + H);
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.05 (t, J = 8, 3H), 1.85-
2.00 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 2.50 (s,
3H), 3.41 (s, 3H), 3.45 (dd, J = 8, 3, 1H), 3.82
(dd, J = 8, 1, 1H), 5.70-5.80 (m, 1H), 7.00-7.20
(m, 3H).
- x) CI-HRMS: 計算値: 364.2501, 実測値: 364.2501 (M + H);
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 0.35-0.43 (m, 2H), 0.50-0.60
(m, 2H), 0.98 (t, J = 8, 3H), 1.20-1.30 (m, 1H),
1.72-1.90 (m, 2H), 2.18 (s, 3H) 2.28 (s, 3H), 2.35
(s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.88-4.03 (m, 2H), 4.03-4.20
(m, 2H), 7.00-7.15 (m, 3H).
- y) CI-HRMS: 計算値: 353.2454, 実測値: 353.2454 (M + H);
分析: 計算値: C: 68.15; H: 8.02; N: 23.84;
実測値: C: 67.43; H: 7.81; N: 23.45;
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.38 (d, J = 8, 3H), 2.18 (s,
3H), 2.30-2.40 (m, 12H), 2.47 93, 3H), 2.60-2.75
(m, 2H), 4.30-4.50 (m, 1H), 6.60-6.70 (m, 1H),
7.00-7.15 (m, 3H).
- z) CI-HRMS: 計算値: 361.2140, 実測値: 361.2128 (M + H);
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 0.75-0.83 (m, 2H), 1.00-1.10
(m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.36 (s, 3H),
2.47 (s, 3H), 2.85 (t, J = 8, 2H), 3.30-3.40 (m,
1H), 4.40-4.55 (m, 2H), 7.00-7.18 (m, 3H).
- aa) CI-HRMS: 計算値: 363.2297, 実測値: 363.2311 (M + H);

- NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.01 (t, 3H, J=8), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.98 (t, 2H, J = 8), 3.97-4.15 (m, 2H), 4.15-4.30 (m, 2H), 7.03 (d, 1H, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 8), 7.10 (s, 1H).
- ab) CI-HRMS: 计算值: 363.2297, 实测值: 363.2295 (M + H);
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.01 (t, 3H, J = 8), 1.35-1.55 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.10-4.30 (m, 2H), 4.95-5.10 (br s, 2H), 7.05 (d, 1H, J = 8), 7.10 (d, 1H, J = 8), 7.15 (s, 1H).
- ac) CI-HRMS: 计算值: 368.2450, 实测值: 368.2436;
分析: 计算值: C: 68.62, H: 7.95, N: 19.06;
实测值: C: 68.73, H: 7.97, N: 19.09; NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.05 (t, J = 8, 3H), 1.70-1.90 (m, 2H), 2.01 (d, J = 3, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.46, 2.465 (s, s, 3H), 3.42, 3.48 (s, s, 3H), 3.53-3.63 (m, 2H), 4.35-4.45 (m, 1H), 6.73 (d, J = 8, 1H), 6.97 (s, 2H).
- (ad) CI- HRMS: 计算值: 352.2501, 实测值: 352.2500 (M + H); 分析: 计算值: C: 71.76; H: 8.33; N: 19.92, 实测值: C: 71.55; H: 8.15; N: 19.28;
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.01 (t, J = 8, 6H), 1.58-1.70 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.12-4.28 (m, 1H), 6.18 (d, J = 8, 1H), 6.95 (s, 2H).
- (ae) CI- HRMS: 计算值: 398.2556, 实测值: 398.2551 (M + H); 分析: 计算值: C: 66.47; H: 7.86; N: 17.62, 实测值: C: 66.74; H: 7.79; N: 17.70;
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2.00 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.40 (s, 6H), 3.78 (t, J = 8, 4H), 4.25-4.40 (m, 4H), 6.93 (s, 2H).
- (af) CI-HRMS: 计算值: 450.1141, 实测值: 450.1133 (M + H);
分析: 计算值: C: 50.67; H: 5.37; N: 15.55; Br: 17.74; 实测值: C: 52.36; H: 5.84; N: 14.90; Br: 17.44;

- NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2.32 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.42 (s, 6H), 3.60 (q, J = 8, 2H), 3.69 (q, J = 8, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.60-4.70 (m, 1H), 6.73 (d, J = 8, 1H), 6.93 (dd, J = 8, 1, 1H), 7.22 (d, J = 8, 1H).
- ag) CI-HRMS: 計算値: 434.1192, 実測値: 434.1169 (M + H);
分析: 計算値: C: 52.54; H: 5.58; N: 16.12; Br: 18.40; 実測値: C: 52.57; H: 5.60; N: 15.98; Br: 18.22;
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.00-1.07 (m, 3H), 1.65-1.85 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.46, 2.47 (s, s, 3H), 3.40, 3.45 (s, s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.35-4.45 (m, 1H), 6.55 (d, J = 8, 1H), 6.92 (dd, J = 8, 1, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H).
- ah) CI-HRMS: 計算値: 337.2266, 実測値: 337.2251 (M + H);
分析: 計算値: C: 70.18; H: 8.06; N: 20.75;
実測値: C: 70.69; H: 7.66; N: 20.34;
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.35 (t, J = 8, 6H), 2.01 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.07 (q, J = 8, 4H), 6.93 (s, 2H).
- ai) CI-HRMS: 計算値: 412.2713, 実測値: 412.2687 (M + H);
分析: 計算値: C: 67.13; H: 8.08; N: 17.02;
実測値: C: 67.22; H: 7.85; N: 17.13;
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.24 (t, J = 8, 6H), 2.00 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.60 (q, J = 8, 4H), 3.66 (dd, J = 8, 3, 2H), 3.75 (dd, J = 8, 3, 2H), 4.55-4.65 (m, 1H), 6.75 (d, J = 8, 1H), 6.95 (s, 2H).
- aj) CI-HRMS: 計算値: 398.2556, 実測値: 398.2545 (M + H);
分析: 計算値: C: 66.47; H: 7.86; N: 17.62;
実測値: C: 66.87; H: 7.62; N: 17.75;
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.95-2.10 (m, 8H), 2.20 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.50-3.70 (m, 4H), 4.58-4.70 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8, 1H), 6.95 (s, 2H).
- ak) CI-HRMS: 計算値: 338.1981, 実測値: 338.1971 (M + H);

分析： 计算值： C: 67.63; H: 6.87; N: 20.06;
实测值： C: 67.67; H: 6.82; N: 20.31;
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2.15 (s, 3H), 2.29 (s, 3H),
2.35 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.90 (t, J = 8, 4H),
4.35-4.45 (m, 4H), 7.00-7.15 (m, 3H).

al) CI-HRMS: 计算值： 464.1297, 实测值： 464.1297 (M + H);
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2.28 (s, 3H), 2.40 (s, 3H),
3.40 (s, 6H), 3.75 (t, J = 8, 4H), 3.83 (s, 3H),
4.20-4.50 (m, 4H), 6.93 (dd, J = 8, 1, 1H), 7.20
(s, 1H), 7.24 (d, J = 1, 1H).

am) CI-HRMS: 计算值： 418.1242, 实测值： 418.1223 (M + H);
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.00 (t, d, J = 8, 1, 6H),
1.55-1.75 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.84
(s, 3H), 4.15-4.27 (m, 1H), 6.19 (d, J = 8, 1H);
6.93 (dd, J = 8, 1, 1H), 7.21-7.30 (m, 2H).

an) CI-HRMS: 计算值： 404.1086, 实测值： 404.1079 (M + H);
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.35 (t, J = 8, 6H), 2.28 (s,
3H), 2.40 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.90-4.08 (m, 2H),
4.08-4.20 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 8, 1, 1H), 7.20-
7.25 (m, 2H).

ao) CI-HRMS: 计算值： 308.1875, 实测值： 308.1872 (M + H);
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 0.75-0.80 (m, 2H), 0.93-1.00
(m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.35 (s, 3H),
2.53 (s, 3H), 3.00-3.10 (m, 1H), 6.50-6.55 (m, 1H),
7.00-7.15 (m, 3H).

ap) CI-HRMS: 计算值： 397.1988, 实测值： 397.1984 (M + H);
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2.43 (s, 3H), 2.50 (s, 3H),
3.43 (s, 3H), 3.61 (dd, J = 8, 8, 2H), 3.69 (dd, J =
8, 8, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.58-4.70 (m, 1H), 6.75
(d, J = 8, 1H), 7.20 (dd, J = 8, 1, 1H), 7.25 (d, J
= 1, 1H), 7.40 (s, 1H).

aq) CI-HRMS: 计算值： 375.2297, 实测值： 375.2286 (M + H);
分析： 计算值： C: 70.56; H: 7.01; N: 22.44;
实测值： C: 70.49; H: 6.99; N: 22.45;
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 0.79-0.85 (m, 2H), 1.00-1.05
(m, 1H), 2.00 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.32 (s, 3H),

2.44 (s, 3H), 2.84 (t, J = 8, 2H), 3.30-3.40 (m, 1H), 4.50 (t, J = 8, 2H), 6.95 (s, 2H).

ar) CI-HRMS: 計算値: 434.1192, 実測値: 434.1189 (M + H);
 分析: 計算値: C: 52.54; H: 5.58; N: 16.12; Br: 18.40; 実測値: C: 52.75; H: 5.59; N: 16.09; Br: 18.67;
 NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2.19 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.43 (s, 6H), 3.60 (dd, J = 8, 8, 2H), 3.70 (dd, J = 8, 8, 2H), 4.58-4.70 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8, 1H), 7.08 (d, J = 8, 1H), 7.37 (dd, J = 8, 1, 1H), 7.45 (d, J = 1, 1H).

as) CI-HRMS: 計算値: 448.1348, 実測値: 448.1332 (M + H);
 分析: 計算値: C: 53.58; H: 5.85; N: 16.62; Br: 17.82; 実測値: C: 53.68; H: 5.74; N: 15.52; Br: 13.03;
 NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.95-2.10 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.50-3.67 (m, 4H), 4.55-4.70 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8, 1H), 7.05 (d, J = 8, 1H), 7.35 (dd, J = 8, 1, 1H), 7.47 (d, J = 1, 1H).

at) CI-HRMS: 計算値: 400.2349, 実測値: 400.2348 (M + H);
 分析: 計算値: C: 63.14; H: 7.32; N: 17.53; 実測値: C: 63.40; H: 7.08; N: 17.14;
 NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2.16 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.42 (s, 6H), 3.60 (q, J = 8, 2H), 3.70 (q, J = 8, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.59-4.70 (m, 1H), 6.70 (d, J = 8, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.96 (s, 1H).

au) CI-HRMS: 計算値: 414.2505, 実測値: 414.2493 (M + H);
 NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2.15 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.40 (s, 6H), 3.76 (t, J = 8, 4H), 3.84 (s, 3H), 4.20-4.45 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 6.93 (s, 1H).

av) CI-HRMS: 計算値: 368.2450, 実測値: 368.2447 (M + H);
 NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.00 (t, J = 8, 6H), 1.55-1.85 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.30 (s,

- 3H), 2.47 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.10-4.30 (m, 1H), 6.15 (d, J = 8, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.98 (s, 1H).
- aw) CI-HRMS: 计算值: 353.2216, 实测值: 353.2197 (M + H);
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.35 (t, J = 8, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.90-4.20 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 6.95 (s, 1H).
- ax) CI-HRMS: 计算值: 390.1697, 实测值: 390.1688 (M + H);
分析: 计算值: C: 58.53; H: 6.20; N: 17.96; Cl: 9.09; 实测值: C: 58.95; H: 6.28; N: 17.73; Cl: 9.15;
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2.35 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.42 (s, 6H), 3.60 (dd, J = 8, 8, 2H), 3.68 (dd, J = 8, 8, 2H), 4.59-4.72 (m, 1H), 6.72 (d, J = 8, 1H), 7.12 (d, J = 8, 1H), 7.23 (d, J = 8, 1H), 7.32 (s, 1H).
- ay) CI-HRMS: 计算值: 374.1748, 实测值: 374.1735 (M + H);
分析: 计算值: C: 61.04; H: 6.47; N: 18.73; Cl: 9.48; 实测值: C: 61.47; H: 6.54; N: 18.23; Cl: 9.61;
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.01 (t, J = 8, 3H), 1.62-1.88 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.48 (d, J = 1, 3H), 3.40, 3.45 (s, s, 3H), 3.50-3.64 (m, 2H), 4.38-4.47 (m, 1H), 6.53 (d, J = 8, 1H), 7.12 (d, J = 8, 1H), 7.07 (d, J = 8, 1H), 7.12 (s, 1H).
- az) CI-HRMS: 计算值: 404.1853, 实测值: 404.1839 (M + H);
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2.29 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.40 (s, 6H), 3.76 (t, J = 8, 4H), 4.20-4.45 (m, 4H), 7.11 (d, J = 8, 1H), 7.22 (d, J = 8, 1H), 7.31 (s, 1H).
- ba) CI-HRMS: 计算值: 404.1853, 实测值: 404.1859 (M + H);
分析: C: 59.47; H: 6.50; N: 17.34; Cl: 8.79;
实测值: C: 59.73; H: 6.46; N: 17.10; Cl: 8.73;
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.95-2.08 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.50-3.65 (m, 4H), 4.56-4.70 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8, 1H), 7.12 (d, J = 8, 1H), 7.45 (d, J = 8, 1H), 7.32 (s, 1H).

- bb) CI-HRMS: 計算値: 391.2246, 実測値: 391.2258 (M + H);
 分析: C: 67.67; H: 6.71; N: 21.52; 実測値: C: 67.93; H: 6.70; N: 21.48;
 NMR (CDCl₃, 300 MHz): 0.76-0.84 (m, 2H), 0.84-0.91 (m, 2H), 1.00-1.08 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.85 (t, J = 8, 2H), 3.28-3.30 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.95 (s, 1H).
- bc, CI-HRMS: 計算値: 386.2192, 実測値: 386.2181 (M + H);
 分析: C: 62.32; H: 7.06; N: 18.17; 実測値: C: 62.48; H: 6.83; N: 18.15;
 NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.1 (d, 1H, J = 8), 6.9 (d, 1H, J = 1), 6.8 (dd, 1H, J = 8, 1), 6.7 (br. d, 1H, J = 8), 4.7-4.6 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.70-3.55 (m, 4H), 3.45 (s, 6H), 2.5 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).
- bd) CI-HRMS: 計算値: 400.2349, 実測値: 400.2336 (M + H);
 NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.1 (d, 1H, J = 7), 6.85 (d, 1H, J = 1), 6.75 (dd, 1H, J = 7, 1), 4.45-4.25 (br. s, 4H), 3.75 (t, 4H, J = 7), 3.4 (s, 6H), 2.4 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).
- be) CI-HRMS: 計算値: 370.2243, 計算値: 370.2247 (M + H);
 分析: C: 65.02; H: 7.38; N: 18.96; 実測値: C: 65.28; H: 7.27; N: 18.71;
 NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.1 (d, 1H, J = 8), 6.85 (d, 1H, J = 1), 6.8 (dd, 1H, J = 8, 1), 6.5 (br. d, 1H, J = 1), 4.5-4.3 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.65-3.5 (m, 2H), 3.4 (s, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 1.9-1.7 (m, 2H), 1.05 (t, 3H, J = 7).
- bf) CI-HRMS: 計算値: 379.2246, 実測値: 379.2248 (M + H);
 NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.1 (d, 1H, J = 8), 6.85 (d, 1H, J = 1), 6.8 (dd, 1H, J = 8, 1), 4.3-4.0 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.0 (t, 2H, J = 7), 2.45 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 1.9-1.8 (m, 2H), 1.0 (t, 3H, J = 7).
- bg) CI-HRMS: 計算値: 340.2137, 実測値: 340.2122 (M + H);

NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.1 (d, 1H, J = 8), 6.85 (d, 1H, J = 1), 6.75 (dd, 1H, J = 8, 1), 4.2-4.0 (br.m, 4H), 3.85 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 1.35 (t, 6H, J = 7).

bh) CI-HRMS: 计算值: 313.1665, 实测值: 313.6664 (M + H).

bi) CI-HRMS: 计算值: 400.2349, 实测值: 400.2346 (M + H);
NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.1 (d, 1H, J = 7), 6.9-6.75 (m, 3H), 4.7-4.55 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.7-3.5 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.1-1.95 (m, 2H).

bj) CI-HRMS: 计算值: 377.2090, 实测值: 377.2092 (M + H);
分析: C: 67.00; H: 6.44; N: 22.32; 实测值: C: 67.35; H: 6.44; N: 22.23;

NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.1 (d, 1H, J = 8), 6.9 (d, 1H, J = 1), 6.8 (dd, 1H, J = 8, 1), 4.55-4.4 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.4-3.3 (m, 1H), 2.85 (t, 2H, J = 7), 2.5 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 1.1-1.0 (m, 2H), 0.85-0.75 (m, 2H).

bk) CI-HRMS: 计算值: 413.2427, 实测值: 413.2416 (M + H);
NMR (CDCl₃, 300Hz): 7.1 (d, 1H, J = 8), 6.85 (d, 1H, J = 1), 6.75 (dd, 1H, J = 8, 1), 4.6 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75-3.6 (m, 4H), 3.6 (q, 4H, J = 7), 2.5 (s, 3H), 2.3 s, 3H), 2.2 (s, 3H), 1.25 (t, 6H, J = 7).

bl) CI-HRMS: 计算值: 420.1802, 实测值: 420.1825 (M + H);

bm) CI-HRMS: 计算值: 390.1697, 实测值: 390.1707 (M + H);

bn) CI-HRMS: 计算值: 397.1465, 实测值: 397.1462 (M + H);

bo) CI-HRMS: 计算值: 360.1513, 实测值: 360.1514 (M + H);

bp) CI-HRMS: 计算值: 374.1748, 实测值: 374.1737 (M + H);

bq) CI-HRMS: 计算值: 479.1155, 实测值: 479.1154 (M + H);

br) CI-HRMS: 计算值: 463.1219, 实测值: 463.1211 (M + H);

分析: 计算值: C: 51.96, H: 5.23, N: 15.15, Br: 17.28; 实测值: C: 52.29, H: 5.62, N: 14.79, Br: 17.47

bs) CI-HRMS: 计算值: 433.1113, 实测值: 433.1114 (M, ⁷⁹Br);

bt) NH₃-CI MS: 计算值: 406, 实测值: 406 (M + H)+;

NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7.28 (d, J=10Hz, 1H)
、7.03 (d, J=8Hz, 1H)、6.96 (s, 1H)、6.7 (d, J
=9, 1H)、4.63 (m, 1H)、3.79 (s, 3H)、3.6 (m, 4

H)、3.42 (s, 6H)、2.47 (s, 3H)、2.32 (s, 3H)。

実施例431

2, 4, 7-ジメチル-8-(4-メトキシ-2-メチルフェニル) [1, 5-a] -ピラゾロ-1, 3, 5-トリアジンの製造

(式1、式中、R³はCH₃、R¹はCH₃、ZはC-CH₃、Arは2, 4-ジメチルフェニルである)

5-アセトアミノ-4-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-3-メチルピラゾール、酢酸塩(602mg、2mmol)を飽和NaHCO₃溶液(10mL)と混合した。水性混合物をEtOAcで3回抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をトルエン(10mL)およびオルト酢酸トリメチル(0.36g、3mmol)に加え、懸濁液とした。反応混合物を窒素雰囲気下で還流温度まで加熱し、16時間撹拌した。周囲温度まで冷却後、反応混合物を減圧濃縮すると油状の固体が得られた。カラムクロマトグラフィ(CHCl₃:MeOH::9:1)を行い、溶媒を減圧留去すると黄色の粘性油状物が得られた(R_f=0.6、210mg、収率37%)。

NMR(CDCl₃, 300MHz): 7.15 (d, 1H, J=8)、6.9 (d, 1H, J=1)、6.85 (dd, 1H, J=8, 1)、3.85 (s, 3H)、2.95 (s, 3H)、2.65 (s, 3H)、2.4 (s, 3H)、2.15 (s, 3H); CI-HRMS: 計算値: 283.1559、実測値: 283.1554 (M+H)。

実施例432

7-ヒドロキシ-5-メチル-3-(2-クロロ-4-メチルフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジンの製造

(式1、式中、AはCH、R¹はMe、R³はOH、ZはC-Me、Arは2-クロ

ロ-4-メチルフェニルである)

5-アミノ-4-(2-クロロ-4-メチルフェニル)-3-メチルピラゾール(1.86g、8.4mmol)を氷酢酸(30mL)に撹拌しながら溶かした。次いで、得られた溶液にアセト酢酸エチル(1.18mL、9.2mmol

）を滴下して加えた。反応混合物を還流温度まで加熱し、16時間攪拌後、室温まで冷却した。エーテル（100mL）を加え、得られた沈殿をろ過により集めた。減圧で乾燥すると白色の固体が得られた（1.0g、42%）。

NMR (CDCl₃, 300Hz) : 8.70 (ブロードs, 1H)、7.29 (s, 1H)、7.21~7.09 (m, 2H)、5.62 (s, 1H)、2.35 (s, 6H)、2.29 (s, 3H) ; CI-MS : 288 (M+H)。

実施例433

7-クロロ-5-メチル-3-(2-クロロ-4-メチルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンの製造

(式1、式中、AはCH、R¹はMe、R³はCl、ZはC-Me、Arは2-クロロ-4-メチルフェニルである)

7-ヒドロキシ-5-メチル-3-(2-クロロ-4-メチルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン（1.0g、3.5mmol）、オキシ塩化リン（2.7g、1.64mL、17.4mmol）、N,N-ジエチルアニリン（0.63g、0.7mL、4.2mmol）およびトルエン（20mL）の混合物を還流温度で3時間攪拌し、次いで周囲温度まで冷却した。揮発成分を減圧留去した。残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィ（EtOAc：ヘキサン：：1：2）を行い、7-クロロ-5-メチル-3-(2-クロロ-4-メチルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンを黄色油状物として得た（900mg、収率84%）。

NMR (CDCl₃, 300Hz) : 7.35 (s, 1H)、7.28~7.26 (m, 1H)、7.16 (d, 1H, J=7)、6.80 (s, 1H)、2.5

5 (s, 3H)、2.45 (s, 3H)、2.40 (s, 3H) ; CI-MS : 306 (M+H)。

実施例434

7-(ベンチル-3-アミノ)-5-メチル-3-(2-クロロ-4-メチルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンの製造

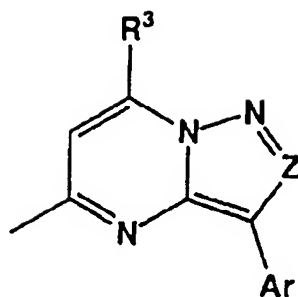
(式1、式中、AはCH、R¹はMe、R³はペンチル-3-アミノ、ZはC-Me、Arは2-クロロ-4-メチルフェニルである)

3-ペンチルアミン (394mg、6.5mmol) および7-クロロ-5-メチル-3-(2-クロロ-4-メチルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (200mg、0.65mmol) のジメチルスルホキシド (DMSO、10mL) 溶液を150℃で2時間攪拌後、周囲温度まで冷却した。次いで、反応混合物を水 (100mL) に注ぎ、混合した。ジクロロメタンで3回抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄した。MgSO₄で乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去すると黄色の固体が得られた。フラッシュクロマトグラフィ (EtOAc:ヘキサン:1:4) を行くと、白色の固体が得られた (140mg、収率60%)。

融点139~141℃; NMR (CDCl₃, 300Hz): 7.32 (s, 1H)、7.27 (d, 1H, J=8)、7.12 (d, 1H, J=7)、6.02 (d, 1H, J=9)、5.78 (s, 1H)、3.50~3.39 (m, 1H)、2.45 (s, 3H)、2.36 (s, 6H)、1.82~1.60 (m, 4H)、1.01 (t, 6H, J=8); 元素分析: 計算値 (C₂₀H₂₅ClN₄): C, 67.31、H, 7.06、N, 15.70、Cl, 9.93。実測値: C, 67.32、H, 6.95、N, 15.50、Cl, 9.93。

表2に概略を示した実施例は、実施例1A、1B、432、433、434で略述した方法によって製造できる。常用する略語で、Phはフェニル、Prはプロピル、Meはメチル、Etはエチル、Buはブチル、Exは実施例、EtOAcは酢酸エチルを表す。

表 2



Ex.	Z	R ³	Ar	oil は オイル mp(°C)
435 ^b	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4-Cl ₂ -Ph	71-73
436 ^c	C-Me	N(Bu)Et	2,4-Cl ₂ -Ph	86-87
437 ^d	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2,4-Cl ₂ -Ph	110-111
438 ^e	C-Me	N(Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2,4-Cl ₂ -Ph	83-85
439 ^f	C-Me	NH-3-ペンチル	2,4-Cl ₂ -Ph	175-176
440 ^g	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,4-Cl ₂ -Ph	107
441 ^h	C-Me	NHCH(Et) ₂	2,4-Me ₂ -Ph	oil
442 ⁱ	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,4-Me ₂ -Ph	103-105
443 ^j	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4-Me ₂ -Ph	87-89
444 ^k	C-Me	N(C-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2,4-Me ₂ -Ph	133(dec)
445 ^l	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Cl,4-MePh	77-78
446 ^m	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl,4-MePh	131-133
447 ⁿ	C-Me	NHCH(Et) ₂	2-Cl,4-MePh	139-141
448 ^o	C-Me	NEt ₂	2,4-Me ₂ -Ph	92-94
449 ^p	C-Me	N(Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2,4-Me ₂ -Ph	143-144
450 ^q	C-Me	N(Bu)CH ₂ CH ₂ CN	2,4-Me ₂ -Ph	115-117
451 ^r	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2,4-Me ₂ -Ph	oil
452 ^s	C-Me	NHCH(Et) ₂	2-Me,4-MeOPh	104-106
453 ^t	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Me,4-MeOPh	115-116
454 ^u	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Me,4-MeOPh	oil
455 ^v	C-Me	(S)-NHCH(CH ₂ CH ₂ OMe)- (CH ₂ OMe)	2-Me,4-MeOPh	oil
456 ^w	C-Me	(S)-NHCH(CH ₂ CH ₂ OMe)- (CH ₂ OMe)	2,4-Me ₂ -Ph	oil

457 ^x	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Me, 4-ClPh	oil
458 ^y	C-Me	NHEt	2, 4-Me ₂ -Ph	oil
459 ^z	C-Me	NHCH(Et) ₂	2-Me, 4-ClPh	94-96
460 ^{aa}	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Me, 4-ClPh	113-114
461 ^{ab}	C-Me	N(Ac)Et	2, 4-Me ₂ -Ph	oil
462 ^{ac}	C-Me	(S)-NHCH(CH ₂ CH ₂ OMe)-(CH ₂ OMe)	2-Me, 4-ClPh	oil
463 ^{ad}	C-Me	N(Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Me, 4-MeOPh	118-119
464 ^{ae}	C-Me	NEt ₂	2-Me, 4-MeOPh	97-99
465 ^{af}	C-Me	(S)-NHCH(CH ₂ CH ₂ OMe)-(CH ₂ OMe)	2-Cl, 4-MePh	101-103
466 ^{ag}	C-Me	NEt ₂	2-Cl, 4-MePh	129-130
467 ^{ah}	C-Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Me, 4-MeOPh	177-178
468 ^{ai}	C-Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Cl, 4-MePh	162-163
469 ^{aj}	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Me, 4-MeOPh	oil
470 ^{ak}	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Cl, 4-MePh	111-113
471	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4-MeOPh	
472	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4-MeOPh	
473	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Cl-4-MeOPh	
474	C-Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Cl-4-MeOPh	
475	C-Me	NEt ₂	2-Cl-4-MeOPh	
476	C-Me	NH-3-ペンチル	2-Cl-4-MeOPh	
477	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4-MeOPh	
478	C-Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4-MeOPh	
479	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4-MeOPh	
480	C-Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4-MeOPh	
481	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4-MeOPh	
482	C-Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4-MeOPh	
483	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4, 5-(MeO) ₂ Ph	
484	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4, 5-(MeO) ₂ Ph	
485	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Cl-4, 5-(MeO) ₂ Ph	
486	C-Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Cl-4, 5-(MeO) ₂ Ph	
487	C-Me	NEt ₂	2-Cl-4, 5-(MeO) ₂ Ph	99-101
488	C-Me	NH-3-ペンチル	2-Cl-4, 5-(MeO) ₂ Ph	169-170
489	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4, 5-(MeO) ₂ Ph	

490	C-Me	NHCH (Me) CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4, 5-(MeO) 2Ph	90-93 110
491	C-Me	NHCH (CH ₂ OMe) 2	2-Br-4, 5-(MeO) 2Ph	
492	C-Me	N (CH ₂ CH ₂ OMe) 2	2-Br-4, 5-(MeO) 2Ph	
493	C-Me	NHCH (Et) CH ₂ OMe	2-Br-4, 5-(MeO) 2Ph	
494	C-Me	N (c-Pr) CH ₂ CH ₂ CN	2-Br-4, 5-(MeO) 2Ph	
495	C-Me	NEt ₂	2-Br-4, 5-(MeO) 2Ph	
496	C-Me	NH-3-ペンチル	2-Br-4, 5-(MeO) 2Ph	
497	C-Me	NHCH (Et) CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4, 5-(MeO) 2Ph	
498	C-Me	NHCH (Me) CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4, 5-(MeO) 2Ph	
499	C-Me	NHCH (CH ₂ OMe) 2	2-Cl-4, 6-(MeO) 2Ph	
500	C-Me	N (CH ₂ CH ₂ OMe) 2	2-Cl-4, 6-(MeO) 2Ph	
501	C-Me	NHCH (Et) CH ₂ OMe	2-Cl-4, 6-(MeO) 2Ph	
502	C-Me	N (c-Pr) CH ₂ CH ₂ CN	2-Cl-4, 6-(MeO) 2Ph	
503	C-Me	NEt ₂	2-Cl-4, 6-(MeO) 2Ph	
504	C-Me	NH-3-ペンチル	2-Cl-4, 6-(MeO) 2Ph	
505	C-Me	NHCH (Et) CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4, 6-(MeO) 2Ph	
506	C-Me	NHCH (Me) CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4, 6-(MeO) 2Ph	
507	C-Me	NHCH (CH ₂ OMe) 2	2-Me-4, 6-(MeO) 2Ph	
508	C-Me	N (CH ₂ CH ₂ OMe) 2	2-Me-4, 6-(MeO) 2Ph	
509	C-Me	NHCH (Et) CH ₂ OMe	2-Me-4, 6-(MeO) 2Ph	
510	C-Me	N (c-Pr) CH ₂ CH ₂ CN	2-Me-4, 6-(MeO) 2Ph	
511	C-Me	NEt ₂	2-Me-4, 6-(MeO) 2Ph	
512	C-Me	NH-3-ペンチル	2-Me-4, 6-(MeO) 2Ph	
513	C-Me	NHCH (Et) CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4, 6-(MeO) 2Ph	
514	C-Me	NHCH (Me) CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4, 6-(MeO) 2Ph	
515	C-Me	N (c-Pr) CH ₂ CH ₂ CN	2-Br-4, 6-(MeO) 2Ph	
516	C-Me	NEt ₂	2-Br-4, 6-(MeO) 2Ph	
517	C-Me	NH-3-ペンチル	2-Br-4, 6-(MeO) 2Ph	
518	C-Me	NHCH (Et) CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4, 6-(MeO) 2Ph	
519	C-Me	NHCH (Me) CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4, 6-(MeO) 2Ph	
520	C-Me	NHCH (Et) CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4-MeOPh	
521	C-Me	NHCH (Me) CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4-MeOPh	
522	C-Me	NHCH (CH ₂ OMe) 2	2-MeO-4-MePh	
523	C-Me	N (CH ₂ CH ₂ OMe) 2	2-MeO-4-MePh	
524	C-Me	NHCH (Et) CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh	
525	C-Me	N (c-Pr) CH ₂ CH ₂ CN	2-MeO-4-MePh	

526	C-Me	NEt ₂	2-MeO-4-MePh
527	C-Me	NH-3-ベンチル	2-MeO-4-MePh
528	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
529	C-Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
530	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-MePh
531	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-MePh
532	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
533	C-Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-MeO-4-MePh
534	C-Me	NEt ₂	2-MeO-4-MePh
535	C-Me	NH-3-ベンチル	2-MeO-4-MePh
536	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
537	C-Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
538	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-ClPh
539	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-ClPh
540	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-MeO-4-ClPh
541	C-Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-MeO-4-ClPh
542	C-Me	NEt ₂	2-MeO-4-ClPh
543	C-Me	NH-3-ベンチル	2-MeO-4-ClPh
544	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-ClPh
545	C-Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-ClPh

表2の注:

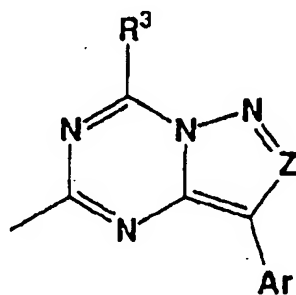
- b) CI-HRMS: 計算値: 423.1355; 実測値: 423.1337 (M + H).
- c) 分析: 計算値: C, 61.38, H, 6.18, N, 14.32;
実測値: C, 61.54, H, 6.12, N, 14.37.
- d) 分析: 計算値: C, 58.02, H, 5.65, N, 14.24;
実測値: C, 58.11, H, 5.52, N, 14.26.
- e) 分析: 計算値: C, 59.71, H, 5.26, N, 14.85;
実測値: C, 59.94, H, 5.09, N, 17.23.
- f) 分析: 計算値: C, 60.48, H, 5.89, N, 14.85,
実測値: C, 60.62, H, 5.88, N, 14.82.
- h) CI-HRMS: 計算値: 337.2388; 実測値: 337.2392 (M + H).
- i) 分析: 計算値: C, 68.45, H, 7.669, N, 15.21,
実測値: C, 68.35, H, 7.49, N, 14.91.

- j) 分析: 計算: lcd: C, 69.08, H, 7.915, N, 14.65,
实测值: C, 68.85, H, 7.83, N, 14.54.
- k) 分析: 計算值: C, 73.51, H, 7.01, N, 19.48,
实测值: C, 71.57, H, 7.15, N, 19.12.
- l) CI-HRMS: 計算值: 403.1899; 实测值: 403.1901 (M + H).
- m) 分析: 計算值: C, 61.77, H, 6.49, N, 14.41, Cl,
9.13; 实测值: C, 61.90, H, 6.66, N, 13.62, Cl, 9.25.
- n) 分析: 計算值: C, 67.31, H, 7.06, N, 15.70, Cl,
9.93; 实测值: C, 67.32, H, 6.95, N, 15.50, Cl, 9.93.
- o) 分析: 計算值: C, 74.50, H, 8.14, N, 17.38,
实测值: C, 74.43, H, 7.59, N, 17.16.
- p) 分析: 計算值: C, 73.10, H, 7.54, N, 19.37,
实测值: C, 73.18, H, 7.59, N, 18.81.
- q) 分析: 計算值: C, 73.57, H, 7.78, N, 18.65,
实测值: C, 73.55, H, 7.79, N, 18.64.
- r) CI-HRMS: 計算值: 353.2333; 实测值: 353.2341 (M + H).
- s) 分析: 計算值: C, 71.56, H, 8.02, N, 15.90,
实测值: C, 71.45, H, 7.99, N, 15.88.
- t) 分析: 計算值: C, 65.60, H, 7.34, N, 14.57,
实测值: C, 65.42, H, 7.24, N, 14.37.
- u) CI-HRMS: 計算值: 399.2398; 实测值: 399.2396 (M + H).
- v) CI-HRMS: 計算值: 399.2398; 实测值: 399.2396 (M + H).
- w) CI-HRMS: 計算值: 383.2450; 实测值: 383.2447 (M + H).
- x) CI-HRMS: 計算值: 403.1887; 实测值: 403.1901 (M + H).
- y) CI-HRMS: 計算值: 295.1919; 实测值: 295.1923 (M + H).
- z) 分析: 計算值: C, 67.31, H, 7.06, N, 15.70,
实测值: C, 67.12, H, 6.86, N, 15.53.
- aa) 分析: 計算值: C, 61.77, H, 6.49, N, 14.41, Cl,
9.13; 实测值: C, 62.06, H, 6.37, N, 14.25, Cl, 9.12.
- ab) CI-HRMS: 計算值: 337.2017; 实测值: 337.2028 (M + H).
- ac) CI-HRMS: 計算值: 403.1893; 实测值: 403.1901 (M + H).
- ad) 分析: 計算值: C, 70.00, H, 7.22, N, 18.55,
实测值: C, 70.05, H, 7.22, N, 18.36.
- ae) 分析: 計算值: C, 70.98, H, 7.74, N, 16.55,
实测值: C, 71.15, H, 7.46, N, 16.56.

- ag) 分析: 計算値: C, 66.59, H, 6.76, N, 16.34,
実測値: C, 66.69, H, 6.82, N, 16.20.
- ah) 分析: 計算値: C, 70.38, H, 6.71, N, 18.65,
実測値: C, 70.35, H, 6.82, N, 18.83.
- ai) 分析: 計算値: C, 66.39, H, 5.85, N, 18.44, Cl,
9.33;
実測値: C, 66.29, H, 5.51, N, 18.36, Cl, 9.31.
- aj) CI-HRMS: 計算値: 369.2278; 実測値: 369.2291 (M + H).
- ak) 分析: 計算値: C, 64.42, H, 6.77, N, 15.02,
実測値: C, 64.59, H, 6.51, N, 14.81.

表3に詳述された実施例は、実施例1、2、3または6に概説した方法により調製することができる。共通して用いられる略語は、Phがフェニルであり、Prがプロピルであり、Meがメチルであり、Etがエチルであり、Buがブチルであり、Exが実施例である。

表 3



Ex.	Z	R ₃	Ar	oil はオイル mp (°C)
546 ^a	C-Me	NHCH(Et) ₂	2-Me-4-Me ₂ N-Ph	164-166
547 ^b	C-Me	S-NHCH(CH ₂ CH ₂ OMe) -CH ₂ OMe	2,4-Me ₂ -Ph	oil
548 ^c	C-Me	S-NHCH(CH ₂ CH ₂ OMe) -CH ₂ OMe	2-Me-4-Cl-Ph	oil
549 ^d	C-Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Me-4-Cl-Ph	115-116

550 ^e	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ CN	2-Me-4-Cl-Ph	131-132
551 ^f	C-Me	N(Et) ₂	2,3-Me ₂ -4-OMe-Ph	oil
552 ^g	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ CH ₂ OH	2,4-Cl ₂ -Ph	oil
553 ^h	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,3-Me ₂ -4-OMe-Ph	oil
554 ⁱ	C-Me	NHCH(Et) ₂	2,3-Me ₂ -4-OMePh	123-124
555 ^j	C-Me	N(CH ₂ -c-Pr)Pr	2-Me-4-Cl-Ph	oil
556 ^k	C-Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2,3-Me ₂ -4-OMePh	158-160
557	C-Me	N(c-Pr)Et	2-Cl-4-OMePh	
558	C-Me	N(c-Pr)Me	2-Cl-4-OMePh	
559	C-Me	N(c-Pr)Pr	2-Cl-4-OMePh	
560	C-Me	N(c-Pr)Bu	2-Cl-4-OMePh	
561 ^l	C-Me	N(Et) ₂	2-Cl-4-CN-Ph	115-117
562	C-Me	N(c-Pr) ₂	2-Cl-4-OMe	127-129
563 ^m	C-Me	NHCH(CH ₂ OH) ₂	2,4-Cl ₂ -Ph	128-129
564	C-Me	N(c-Pr)Et	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph	
565	C-Me	N(c-Pr)Me	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph	
566	C-Me	NH-c-Pr	2-Me-4-MeOPh	126-128
567	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ OH	2-Me-4-MeOPh	60-62
568	C-Me	NMe ₂	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph	
569	C-Me	NHCH(Et) ₂	2-Me-4-MeOPh	103-105
570	C-Me	N(c-Pr)Et	2-Me-4-MeOPh	173-174
571	C-Me	NH-2-ペンチル	2,4-Cl ₂ -Ph	118-120
572	C-Me	NHCH(Et)CH ₂ CN	2,4-Cl ₂ -Ph	141-142
573	C-Me	NHCH(Pr)CH ₂ OMe	2,4-Cl ₂ -Ph	87-88
574	C-Me	NHCH(CH ₂ -i-Pr)CH ₂ OMe	2,4-Cl ₂ -Ph	非品質
575	C-Me	NH-2-ブチル	2,4-Me ₂ -Ph	oil
576	C-Me	NH-2-ペンチル	2,4-Me ₂ -Ph	oil
577	C-Me	NH-2-ヘキシル	2,4-Me ₂ -Ph	oil
578	C-Me	NHCH(i-Pr)Me	2,4-Me ₂ -Ph	oil
579	C-Me	NHCH(Me)CH ₂ -i-Pr	2,4-Me ₂ -Ph	oil
580	C-Me	NHCH(Me)-c-C ₆ H ₁₁	2,4-Me ₂ -Ph	oil
581	C-Me	NH-2-インダニル	2,4-Me ₂ -Ph	oil
582	C-Me	NH-1-インダニル	2,4-Me ₂ -Ph	oil
583	C-Me	NHCH(Me)Ph	2,4-Me ₂ -Ph	oil
584	C-Me	NHCH(Me)CH ₂ -(4-ClPh)	2,4-Me ₂ -Ph	oil

585	C-Me	NHCH (Me) CH ₂ COCH ₃	2,4-Me ₂ -Ph	oil
586	C-Me	NHCH (Ph) CH ₂ Ph	2,4-Me ₂ -Ph	oil
587	C-Me	NHCH (Me) (CH ₂) ₃ NEt ₂	2,4-Me ₂ -Ph	oil
588	C-Me	NH- (2-Ph-c-C ₃ H ₄)	2,4-Me ₂ -Ph	oil
589	C-Me	NHCH (Et) CH ₂ CN	2,4-Me ₂ -Ph	119-120
590	C-Me	NH-3-ヘキシル	2,4-Me ₂ -Ph	oil
591 ⁿ	C-Me	NEt ₂	2-MeO-4-ClPh	oil
592 ^o	C-Me	NHCH (Et) ₂	2-MeO-4-ClPh	oil
593 ^p	C-Me	NHCH (Et) CH ₂ OMe	2-MeO-4-ClPh	oil
594	C-Me	NMe ₂	2-MeO-4-ClPh	oil
595 ^q	C-Me	NHCH (Et) ₂	2-OMe-4-MePh	oil
596 ^r	C-Me	NEt ₂	2-OMe-4-MePh	oil
597 ^s	C-c-Pr	NHCH (CH ₂ OMe) ₂	2,4-Cl ₂ -Ph	oil
598	C-Me	N (c-Pr) Et	2,4-Me ₂ -Ph	
599	C-Me	N (c-Pr) Et	2,4-Cl ₂ -Ph	
600	C-Me	N (c-Pr) Et	2,4,6-Me ₃ -Ph	
601	C-Me	N (c-Pr) Et	2-Me-4-Cl-Ph	
602	C-Me	N (c-Pr) Et	2-Cl-4-Me-Ph	
603	C-Me	NHCH (c-Pr) ₂	2,4-Cl ₂ -Ph	
604	C-Me	NHCH (c-Pr) ₂	2,4-Me ₂ -Ph	
605	C-Me	NHCH (c-Pr) ₂	2-Me-4-Cl-Ph	
606	C-Me	NHCH (c-Pr) ₂	2-Cl-4-Me-Ph	
607	C-Me	NHCH (c-Pr) ₂	2-Me-4-OMe-Ph	
608	C-Me	NHCH (c-Pr) ₂	2-Cl-4-OMe-Ph	
609	C-Me	NHCH (CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-5-F-OMePh	
610	C-Me	NEt ₂	2-Cl-5-F-OMePh	
611	C-Me	N (c-Pr) CH ₂ CH ₂ CN	2-Cl-5-F-OMePh	
612	C-Me	NHCH (Et) ₂	2-Cl-5-F-OMePh	
613	C-Me	N (CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-5-F-OMePh	
614	C-Me	NEt ₂	2,6-Me ₂ -ピリド-3-イル	
615	C-Me	N (c-Pr) CH ₂ CH ₂ CN	2,6-Me ₂ -ピリド-3-イル	
616	C-Me	NHCH (Et) ₂	2,6-Me ₂ -ピリド-3-イル	
617	C-Me	N (CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,6-Me ₂ -ピリド-3-イル	
618	C-OH	NHCH (CH ₂ OMe) ₂	2,4-Me ₂ -Ph	
619	C-OH	NEt ₂	2,4-Me ₂ -Ph	
620	C-OH	N (c-Pr) CH ₂ CH ₂ CN	2,4-Me ₂ -Ph	

621	C-OH	NHCH (Et) ₂	2,4-Me ₂ -Ph
623	C-OH	N (CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4-Me ₂ -Ph
624	C-NEt ₂	NHCH (CH ₂ OMe) ₂	2,4-Me ₂ -Ph
625	C-NEt ₂	NEt ₂	2,4-Me ₂ -Ph
626	C-NEt ₂	N (c-Pr) CH ₂ CH ₂ CN	2,4-Me ₂ -Ph
627	C-NEt ₂	NHCH (Et) ₂	2,4-Me ₂ -Ph
628	C-NEt ₂	N (CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4-Me ₂ -Ph
629	C-Me	NHCH (Et) ₂	2-Me-4-CN-Ph
630	C-Me	N (CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4-CN-Ph

表3の注:

- a) CI-HRMS: 計算値: 367.2610, 実測値: 367.2607 (M + H);
- b) CI-HRMS: 計算値: 384.2400, 実測値: 384.2393 (M + H);
- c) CI-HRMS: 計算値: 404.1853, 実測値: 404.1844 (M + H);
- d) CI-HRMS: 計算値: 381.1594, 実測値: 381.1596 (M + H);
 分析: 計算値: C: 63.07, H, 5.57, N, 22.07, Cl, 9.32;
 実測値: C: 63.40, H, 5.55, N, 21.96, Cl: 9.15
- e) CI-HRMS: 計算値: 369.1594, 実測値: 369.1576 (M + H);
- f) CI-HRMS: 計算値: 354.2216, 実測値: 354.2211 (M + H);
- g) CI-HRMS: 計算値: 410.1072, 実測値: 410.1075 (M + H);
- h) CI-HRMS: 計算値: 414.2427, 実測値: 414.2427 (M + H);
- i) CI-HRMS: 計算値: 368.2372, 実測値: 368.2372 (M + H);
- j) CI-HRMS: 計算値: 384.1955, 実測値: 384.1947 (M + H);
- k) CI-HRMS: 計算値: 391.2168, 実測値: 391.2160 (M + H);
- l) CI-HRMS: 計算値: 335.1984, 実測値: 335.1961 (M + H);
- m) CI-HRMS: 計算値: 382.0759, 実測値: 382.0765 (M + H);
- n) NH₃-CI MS: 計算値: 360, 実測値: 360 (M + H) +
- o) NH₃-CI MS: 計算値: 374, 実測値: 374 (M + H) +;
 NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.29 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.04 (dd, J=1.8, 8Hz, 1H), 6.96 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.15 (d, J=10, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.65 (m, 4H), 0.99 (t, J=7.32Hz, 6H)
- p) NH₃-CI MS: 計算値: 390, 実測値: 390 (M + H) +;

NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ 7.28 (d, J=8Hz, 1H), 7.03 (d, J=8Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.52 (d, J=9Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.01 (t, J=7.32Hz, 3H).

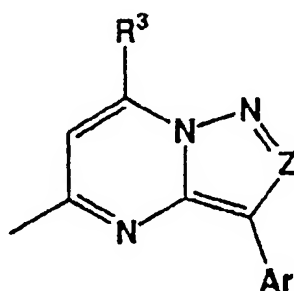
q) CI-HRMS: 計算値: 354.2294, 実測値: 354.2279 (M + H)⁺

r) CI-HRMS: 計算値: 340.2137, 実測値: 340.2138 (M + H)⁺

s) CI-HRMS: 計算値: 436.1307, 実測値: 436.1296 (M + H)⁺

表4に詳述された実施例は、実施例1A、1B、432、433、434に概説した方法により調製することができる。共通して用いられる略語は、Phがフェニルであり、Prがプロピルであり、Meがメチルであり、Etがエチルであり、Buがブチルであり、Exが実施例であり、EtOAcが酢酸エチルである。

表 4



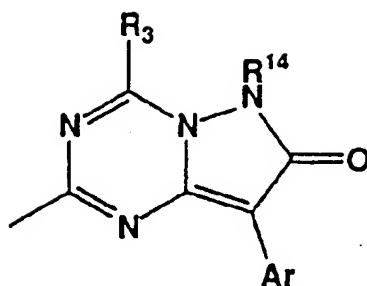
Ex	Z	R ³	Ar	oil はオイル mp(°C)
631	C-Me	NHCH(Et) ₂	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph	160-161
632	C-Me	NHCH(Et) ₂	2-Br-4-MeOPh	110-111
633	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-MeOPh	74-76
634	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-MeOPh	128-130

635	C-Me	N(Et) ₂	2-Me-4-ClPh	113-114
636	C-Me	N(c-Pr)Et	2,4-Cl ₂ Ph	
637	C-Me	N(c-Pr)Et	2,4-Me ₂ Ph	
638	C-Me	N(c-Pr)Et	2,4,6-Me ₃ Ph	
639	C-Me	N(c-Pr)Et	2-Me-4-MeOPh	
640	C-Me	N(c-Pr)Et	2-Cl-4-MeOPh	
641	C-Me	N(c-Pr)Et	2-Cl-4-MePh	
642	C-Me	N(c-Pr)Et	2-Me-4-ClPh	
643	C-Me	NHCH(c-Pr) ₂	2,4-Cl ₂ -Ph	
644	C-Me	NHCH(c-Pr) ₂	2,4-Me ₂ -Ph	
645	C-Me	NHCH(c-Pr) ₂	2-Me-4-Cl-Ph	
646	C-Me	NHCH(c-Pr) ₂	2-Cl-4-Me-Ph	
647	C-Me	NHCH(c-Pr) ₂	2-Me-4-OMe-Ph	
648	C-Me	NHCH(c-Pr) ₂	2-Cl-4-OMe-Ph	
649	C-Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-5-F-OMePh	
650	C-Me	NEt ₂	2-Cl-5-F-OMePh	
651	C-Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Cl-5-F-OMePh	
652	C-Me	NHCH(Et) ₂	2-Cl-5-F-OMePh	
653	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-5-F-OMePh	
654	C-Me	NEt ₂	2,6-Me ₂ -ピリド-3-イル	
655	C-Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2,6-Me ₂ -ピリド-3-イル	
656	C-Me	NHCH(Et) ₂	2,6-Me ₂ -ピリド-3-イル	
657	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,6-Me ₂ -ピリド-3-イル	
658	C-OH	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,4-Me ₂ -Ph	
659	C-OH	NEt ₂	2,4-Me ₂ -Ph	
660	C-OH	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2,4-Me ₂ -Ph	
661	C-OH	NHCH(Et) ₂	2,4-Me ₂ -Ph	
662	C-OH	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4-Me ₂ -Ph	
663	C-NEt ₂	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,4-Me ₂ -Ph	
664	C-NEt ₂	NEt ₂	2,4-Me ₂ -Ph	
665	C-NEt ₂	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2,4-Me ₂ -Ph	
666	C-NEt ₂	NHCH(Et) ₂	2,4-Me ₂ -Ph	
667	C-NEt ₂	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4-Me ₂ -Ph	
668	C-Me	NHCH(Et) ₂	2-Me-4-CN-Ph	
669	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4-CN-Ph	

表5または6の実施例は、実施例1A、1B、2、3、6、431、432、433、434に示した方法またはそれらの適切な組み合わせにより調製することができる。共通して用いられる略語は、Phがフェニルであり、Prがプロピルであり、Meがメチルであり、Etがエチルであり、Buがブチルであり、Exが実施例で

ある。

表 5



Ex.	R ₁₄	R ₃	Ar
670	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,4-Cl ₂ -Ph
671	Me	NHCHPr ₂	2,4-Cl ₂ -Ph
672	Me	NEtBu	2,4-Cl ₂ -Ph
673	Me	NPr(CH ₂ -c-C ₃ H ₅)	2,4-Cl ₂ -Ph
674	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4-Cl ₂ -Ph
675	Me	NH-3-ヘブチル	2,4-Cl ₂ -Ph
676	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2,4-Cl ₂ -Ph
677	Me	NEt ₂	2,4-Cl ₂ -Ph
678	Me	NHCH(CH ₂ OEt) ₂	2,4-Cl ₂ -Ph
679	Me	NH-3-ペンチル	2,4-Cl ₂ -Ph
680	Me	NMePh	2,4-Cl ₂ -Ph
681	Me	NPr ₂	2,4-Cl ₂ -Ph
682	Me	NH-3-ヘキシル	2,4-Cl ₂ -Ph
683	Me	モルホリノ	2,4-Cl ₂ -Ph

684	Me	$N(CH_2Ph)CH_2CH_2OMe$	2,4-Cl ₂ -Ph
685	Me	$NHCH(CH_2Ph)CH_2OMe$	2,4-Cl ₂ -Ph
686	Me	NH-4-テトラヒドロピラニル	2,4-Cl ₂ -Ph
687	Me	NH-シクロペンチル	2,4-Cl ₂ -Ph
688	Me	OEt	2,4-Cl ₂ -Ph
689	Me	$OCH(Et)CH_2OMe$	2,4-Cl ₂ -Ph
690	Me	OCH_2Ph	2,4-Cl ₂ -Ph
691	Me	O-3-ペンチル	2,4-Cl ₂ -Ph
692	Me	SEt	2,4-Cl ₂ -Ph
693	Me	S(O)Et	2,4-Cl ₂ -Ph
694	Me	SO ₂ Et	2,4-Cl ₂ -Ph
695	Me	Ph	2,4-Cl ₂ -Ph
696	Me	2-CF ₃ -Ph	2,4-Cl ₂ -Ph
697	Me	2-Ph-Ph	2,4-Cl ₂ -Ph
698	Me	3-ペンチル	2,4-Cl ₂ -Ph
699	Me	シクロブチル	2,4-Cl ₂ -Ph
700	Me	3-ピリジル	2,4-Cl ₂ -Ph
701	Me	$CH(Et)CH_2CONMe_2$	2,4-Cl ₂ -Ph
702	Me	$CH(Et)CH_2CH_2NMe_2$	2,4-Cl ₂ -Ph
703	Me	$NHCH(CH_2OMe)_2$	2,4,6-Me ₃ -Ph
704	Me	$NHCHPr_2$	2,4,6-Me ₃ -Ph
705	Me	NEtBu	2,4,6-Me ₃ -Ph
706	Me	$NPr(CH_2-c-C_3H_5)$	2,4,6-Me ₃ -Ph
707	Me	$N(CH_2CH_2OMe)_2$	2,4,6-Me ₃ -Ph
708	Me	NH-3-ヘプチル	2,4,6-Me ₃ -Ph
709	Me	$NHCH(Et)CH_2OMe$	2,4,6-Me ₃ -Ph
710	Me	NEt ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph
711	Me	$NHCH(CH_2OEt)_2$	2,4,6-Me ₃ -Ph
712	Me	NH-3-ペンチル	2,4,6-Me ₃ -Ph
713	Me	NMePh	2,4,6-Me ₃ -Ph
714	Me	NPr ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph
715	Me	NH-3-ヘキシル	2,4,6-Me ₃ -Ph
716	Me	モルホリノ	2,4,6-Me ₃ -Ph
717	Me	$N(CH_2Ph)CH_2CH_2OMe$	2,4,6-Me ₃ -Ph
718	Me	$NHCH(CH_2Ph)CH_2OMe$	2,4,6-Me ₃ -Ph
719	Me	NH-4-テトラヒドロピラニル	2,4,6-Me ₃ -Ph

720	Me	NH-シクロペンチル	2,4,6-Me ₃ -Ph
721	Me	OEt	2,4,6-Me ₃ -Ph
722	Me	OCH(Et)CH ₂ OMe	2,4,6-Me ₃ -Ph
723	Me	OCH ₂ Ph	2,4,6-Me ₃ -Ph
724	Me	O-3-ペンチル	2,4,6-Me ₃ -Ph
725	Me	SEt	2,4,6-Me ₃ -Ph
726	Me	S(O)Et	2,4,6-Me ₃ -Ph
727	Me	SO ₂ Et	2,4,6-Me ₃ -Ph
728	Me	CH(CO ₂ Et) ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph
729	Me	C(Et)(CO ₂ Et) ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph
730	Me	CH(Et)CH ₂ OH	2,4,6-Me ₃ -Ph
731	Me	CH(Et)CH ₂ OMe	2,4,6-Me ₃ -Ph
732	Me	CONMe ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph
733	Me	COCH ₃	2,4,6-Me ₃ -Ph
734	Me	CH(OH)CH ₃	2,4,6-Me ₃ -Ph
735	Me	C(OH)Ph-3-ピリジル	2,4,6-Me ₃ -Ph
736	Me	Ph	2,4,6-Me ₃ -Ph
737	Me	2-Ph ⁺ Ph	2,4,6-Me ₃ -Ph
738	Me	3-ペンチル	2,4,6-Me ₃ -Ph
739	Me	シクロブチル	2,4,6-Me ₃ -Ph
740	Me	3-ピリジル	2,4,6-Me ₃ -Ph
741	Me	CH(Et)CH ₂ CONMe ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph
742	Me	CH(Et)CH ₂ CH ₂ NMe ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph
743	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,4-Me ₂ -Ph
744	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4-Me ₂ -Ph
745	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2,4-Me ₂ -Ph
746	Me	NH-3-ペンチル	2,4-Me ₂ -Ph
747	Me	NEt ₂	2,4-Me ₂ -Ph
748	Me	N(CH ₂ CN) ₂	2,4-Me ₂ -Ph
749	Me	NHCH(Me)CH ₂ OMe	2,4-Me ₂ -Ph
750	Me	OCH(Et)CH ₂ OMe	2,4-Me ₂ -Ph
751	Me	NPr-C-C ₃ H ₅	2,4-Me ₂ -Ph
752	Me	NHCH(Me)CH ₂ NMe ₂	2,4-Me ₂ -Ph
753	Me	N(C-C ₃ H ₅)CH ₂ CH ₂ CN	2,4-Me ₂ -Ph
754	Me	N(Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2,4-Me ₂ -Ph
755	Me	N(Bu)CH ₂ CH ₂ CN	2,4-Me ₂ -Ph

756	Me	NHCHPr ₂	2,4-Me ₂ -Ph
757	Me	NEtBu	2,4-Me ₂ -Ph
758	Me	NPr(CH ₂ -c-C ₃ H ₅)	2,4-Me ₂ -Ph
759	Me	NH-3-ヘブチル	2,4-Me ₂ -Ph
760	Me	NEt ₂	2,4-Me ₂ -Ph
761	Me	NHCH(CH ₂ OEt) ₂	2,4-Me ₂ -Ph
762	Me	NH-3-ペンチル	2,4-Me ₂ -Ph
763	Me	NMePh	2,4-Me ₂ -Ph
764	Me	NPr ₂	2,4-Me ₂ -Ph
765	Me	NH-3-ヘキシル	2,4-Me ₂ -Ph
766	Me	モルホリノ	2,4-Me ₂ -Ph
767	Me	N(CH ₂ Ph)CH ₂ CH ₂ OMe	2,4-Me ₂ -Ph
768	Me	NHCH(CH ₂ Ph)CH ₂ OMe	2,4-Me ₂ -Ph
769	Me	NH-4-テトラヒドロピラニル	2,4-Me ₂ -Ph
770	Me	NH-シクロペンチル	2,4-Me ₂ -Ph
771	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4-MeO-Ph
772	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4-MeO-Ph
773	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Me-4-MeO-Ph
774	Me	N(Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Me-4-MeO-Ph
775	Me	OCH(Et)CH ₂ OMe	2-Me-4-MeO-Ph
776	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-MeO-Ph
777	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-MeO-Ph
778	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Br-4-MeO-Ph
779	Me	N(Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Br-4-MeO-Ph
780	Me	OCH(Et)CH ₂ OMe	2-Br-4-MeO-Ph
781	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4-NMe ₂ -Ph
782	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4-NMe ₂ -Ph
783	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Me-4-NMe ₂ -Ph
784	Me	N(Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Me-4-NMe ₂ -Ph
785	Me	OCH(Et)CH ₂ OMe	2-Me-4-NMe ₂ -Ph
786	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-NMe ₂ -Ph
787	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-NMe ₂ -Ph
788	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Br-4-NMe ₂ -Ph
789	Me	N(Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Br-4-NMe ₂ -Ph
790	Me	OCH(Et)CH ₂ OMe	2-Br-4-NMe ₂ -Ph
791	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-i-Pr-Ph

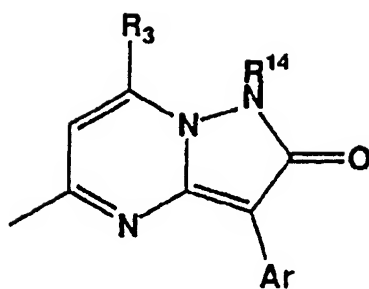
792	Me	$N(CH_2CH_2OMe)_2$	2-Br-4-i-Pr-Ph
793	Me	$NHCH(Et)CH_2OMe$	2-Br-4-i-Pr-Ph
794	Me	$N(Pr)CH_2CH_2CN$	2-Br-4-i-Pr-Ph
795	Me	$OCH(Et)CH_2OMe$	2-Br-4-i-Pr-Ph
796	Me	$NHCH(CH_2OMe)_2$	2-Br-4-Me-Ph
797	Me	$N(CH_2CH_2OMe)_2$	2-Br-4-Me-Ph
798	Me	$NHCH(Et)CH_2OMe$	2-Br-4-Me-Ph
799	Me	$N(Pr)CH_2CH_2CN$	2-Br-4-Me-Ph
800	Me	$OCH(Et)CH_2OMe$	2-Br-4-Me-Ph
801	Me	$NHCH(CH_2OMe)_2$	2-Me-4-Br-Ph
802	Me	$N(CH_2CH_2OMe)_2$	2-Me-4-Br-Ph
803	Me	$NHCH(Et)CH_2OMe$	2-Me-4-Br-Ph
804	Me	$N(Pr)CH_2CH_2CN$	2-Me-4-Br-Ph
805	Me	$OCH(Et)CH_2OMe$	2-Me-4-Br-Ph
806	Me	$NHCH(CH_2OMe)_2$	2-Cl-4,6-Me ₂ -Ph
807	Me	$N(CH_2CH_2OMe)_2$	2-Cl-4,6-Me ₂ -Ph
808	Me	$NHCH(CH_2OMe)_2$	4-Br-2,6-(Me) ₂ -Ph
809	Me	$N(CH_2CH_2OMe)_2$	4-Br-2,6-(Me) ₂ -Ph
810	Me	$NHCH(CH_2OMe)_2$	4-i-Pr-2-SMe-Ph
811	Me	$N(CH_2CH_2OMe)_2$	4-i-Pr-2-SMe-Ph
812	Me	$NHCH(CH_2OMe)_2$	2-Br-4-CF ₃ -Ph
813	Me	$N(CH_2CH_2OMe)_2$	2-Br-4-CF ₃ -Ph
814	Me	$NHCH(CH_2OMe)_2$	2-Br-4,6-(MeO) ₂ -Ph
815	Me	$N(CH_2CH_2OMe)_2$	2-Br-4,6-(MeO) ₂ -Ph
816	Me	$NHCH(CH_2OMe)_2$	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ -Ph
817	Me	$N(CH_2CH_2OMe)_2$	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ -Ph
818	Me	$NHCH(CH_2OMe)_2$	2,6-(Me) ₂ -4-SMe-Ph
819	Me	$N(CH_2CH_2OMe)_2$	2,6-(Me) ₂ -4-SMe-Ph
820	Me	$NHCH(CH_2OMe)_2$	4-(COMe)-2-Br-Ph
821	Me	$N(CH_2CH_2OMe)_2$	4-(COMe)-2-Br-Ph
822	Me	$NHCH(CH_2OMe)_2$	2,4,6-Me ₃ -ピリド-3-イル
823	Me	$N(CH_2CH_2OMe)_2$	2,4,6-Me ₃ -ピリド-3-イル
824	Me	$NHCH(CH_2OMe)_2$	2,4-(Br) ₂ -Ph
825	Me	$N(CH_2CH_2OMe)_2$	2,4-(Br) ₂ -Ph
826	Me	$NHCH(CH_2OMe)_2$	4-i-Pr-2-SMe-Ph
827	Me	$N(CH_2CH_2OMe)_2$	4-i-Pr-2-SMe-Ph

828	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	4-i-Pr-2-SO ₂ Me-Ph
829	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	4-i-Pr-2-SO ₂ Me-Ph
830	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,6-(Me) ₂ -4-SMe-Ph
831	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,6-(Me) ₂ -4-SMe-Ph
832	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,6-(Me) ₂ -4-SO ₂ Me-Ph
833	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,6-(Me) ₂ -4-SO ₂ Me-Ph
834	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-I-4-i-Pr-Ph
835	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-I-4-i-Pr-Ph
836	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-N(Me) ₂ -6-MeO-Ph
837	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-N(Me) ₂ -6-MeO-Ph
838	Me	NEt ₂	2-Br-4-MeO-Ph
839	Me	NH-3-ベンチル	2-Br-4-MeO-Ph
840	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-CN-4-Me-Ph
841	Me	N(C-C ₃ H ₅)CH ₂ CH ₂ CN	2,4,6-Me ₃ -Ph
842	Me	NHCH(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ OMe	2-Me-4-Br-Ph
843	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,5-Me ₂ -4-MeO-Ph
844	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,5-Me ₂ -4-MeO-Ph
845	Me	NH-3-ベンチル	2,5-Me ₂ -4-MeO-Ph
846	Me	NEt ₂	2,5-Me ₂ -4-MeO-Ph
847	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4-MePh
848	Me	NCH(Et)CH ₂ OMe	2-Cl-4-MePh
849	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4-MePh
850	Me	(S)-NHCH(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ OMe	2-Cl-4-MePh
851	Me	N(C-C ₃ H ₅)CH ₂ CH ₂ CN	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
852	Me	NEt ₂	2-Me-4-MeOPh
853	Me	OEt	2-Me-4-MeOPh
854	Me	(S)-NHCH(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ OMe	2-Me-4-MeOPh
855	Me	N(C-C ₃ H ₅)CH ₂ CH ₂ CN	2-Me-4-MeOPh
856	Me	NHCH(CH ₂ CH ₂ OEt) ₂	2-Me-4-MeOPh
857	Me	N(C-C ₃ H ₅)CH ₂ CH ₂ CN	2,4-Cl ₂ -Ph
858	Me	NEt ₂	2-Me-4-ClPh
859	Me	NH-3-ベンチル	2-Me-4-ClPh
860	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4-ClPh
861	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4-ClPh
862	Me	NEt ₂	2-Me-4-ClPh
863	Me	NEt ₂	2-Cl-4-MePh

864	Me	NH-3-ベンチル	2-Cl-4-MePh
865	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4-MeOPh
866	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4-MeOPh
867	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Cl-4-MeOPh
868	Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Cl-4-MeOPh
869	Me	NEt ₂	2-Cl-4-MeOPh
870	Me	NH-3-ベンチル	2-Cl-4-MeOPh
871	Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4-MeOPh
872	Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4-MeOPh
873	Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4-MeOPh
874	Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4-MeOPh
875	Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4-MeOPh
876	Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4-MeOPh
877	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
878	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
879	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
880	Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
881	Me	NEt ₂	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
882	Me	NH-3-ベンチル	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
883	Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
884	Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
885	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
886	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
887	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
888	Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
889	Me	NEt ₂	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
890	Me	NH-3-ベンチル	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
891	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
892	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
893	Me	NEt ₂	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
894	Me	NH-3-ベンチル	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
895	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
896	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
897	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
898	Me	NEt ₂	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
899	Me	NH-3-ベンチル	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph

900	Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4-MeOPh
901	Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4-MeOPh
902	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-MePh
903	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-MePh
904	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
905	Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-MeO-4-MePh
906	Me	NEt ₂	2-MeO-4-MePh
907	Me	NH-3-ベンチル	2-MeO-4-MePh
908	Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
909	Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
910	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-MePh
911	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-MePh
912	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
913	Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-MeO-4-MePh
914	Me	NEt ₂	2-MeO-4-MePh
915	Me	NH-3-ベンチル	2-MeO-4-MePh
916	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-ClPh
917	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-ClPh
918	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-MeO-4-ClPh
919	Me	NEt ₂	2-MeO-4-ClPh
920	Me	NH-3-ベンチル	2-MeO-4-ClPh

表 6



Ex.	R ₁₄	R ₃	Ar
921	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,4-Cl ₂ -Ph
922	Me	NHCHPr ₂	2,4-Cl ₂ -Ph
923	Me	NEtBu	2,4-Cl ₂ -Ph
924	Me	NPr(CH ₂ -C-C ₃ H ₅)	2,4-Cl ₂ -Ph
925	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4-Cl ₂ -Ph
926	Me	NH-3-ヘブチル	2,4-Cl ₂ -Ph
927	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2,4-Cl ₂ -Ph
928	Me	NEt ₂	2,4-Cl ₂ -Ph
929	Me	NHCH(CH ₂ OEt) ₂	2,4-Cl ₂ -Ph
930	Me	NH-3-ペンチル	2,4-Cl ₂ -Ph
931	Me	NMePh	2,4-Cl ₂ -Ph
932	Me	NPr ₂	2,4-Cl ₂ -Ph
933	Me	NH-3-ヘキシル	2,4-Cl ₂ -Ph
934	Me	モルホリノ	2,4-Cl ₂ -Ph
935	Me	N(CH ₂ Ph)CH ₂ CH ₂ OMe	2,4-Cl ₂ -Ph
936	Me	NHCH(CH ₂ Ph)CH ₂ OMe	2,4-Cl ₂ -Ph
937	Me	NH-4-テトラヒドロピラニル	2,4-Cl ₂ -Ph
938	Me	NH-シクロペンチル	2,4-Cl ₂ -Ph
939	Me	OEt	2,4-Cl ₂ -Ph
940	Me	OCH(Et)CH ₂ OMe	2,4-Cl ₂ -Ph
941	Me	OCH ₂ Ph	2,4-Cl ₂ -Ph
942	Me	O-3-ペンチル	2,4-Cl ₂ -Ph
943	Me	SEt	2,4-Cl ₂ -Ph

944	Me	S(O)Et	2,4-Cl ₂ -Ph
945	Me	SO ₂ Et	2,4-Cl ₂ -Ph
946	Me	Ph	2,4-Cl ₂ -Ph
947	Me	2-CF ₃ -Ph	2,4-Cl ₂ -Ph
948	Me	2-Ph-Ph	2,4-Cl ₂ -Ph
949	Me	3-ベンチル	2,4-Cl ₂ -Ph
950	Me	シクロブチル	2,4-Cl ₂ -Ph
951	Me	3-ピリジル	2,4-Cl ₂ -Ph
952	Me	CH(Et)CH ₂ CONMe ₂	2,4-Cl ₂ -Ph
953	Me	CH(Et)CH ₂ CH ₂ NMe ₂	2,4-Cl ₂ -Ph
954	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph
955	Me	NHCHPr ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph
956	Me	NEtBu	2,4,6-Me ₃ -Ph
957	Me	NPr(CH ₂ -C-C ₃ H ₅)	2,4,6-Me ₃ -Ph
958	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph
959	Me	NH-3-ヘプチル	2,4,6-Me ₃ -Ph
960	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2,4,6-Me ₃ -Ph
961	Me	NEt ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph
962	Me	NHCH(CH ₂ OEt) ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph
963	Me	NH-3-ベンチル	2,4,6-Me ₃ -Ph
964	Me	NMePh	2,4,6-Me ₃ -Ph
965	Me	NPr ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph
966	Me	NH-3-ヘキシル	2,4,6-Me ₃ -Ph
967	Me	モルホリノ	2,4,6-Me ₃ -Ph
968	Me	N(CH ₂ Ph)CH ₂ CH ₂ OMe	2,4,6-Me ₃ -Ph
969	Me	NHCH(CH ₂ Ph)CH ₂ OMe	2,4,6-Me ₃ -Ph
970	Me	NH-4-テトラヒドロピラニル	2,4,6-Me ₃ -Ph
971	Me	NH-シクロベンチル	2,4,6-Me ₃ -Ph
972	Me	OEt	2,4,6-Me ₃ -Ph
973	Me	OCH(Et)CH ₂ OMe	2,4,6-Me ₃ -Ph
974	Me	OCH ₂ Ph	2,4,6-Me ₃ -Ph
975	Me	O-3-ベンチル	2,4,6-Me ₃ -Ph
976	Me	SEt	2,4,6-Me ₃ -Ph
977	Me	S(O)Et	2,4,6-Me ₃ -Ph
978	Me	SO ₂ Et	2,4,6-Me ₃ -Ph
979	Me	CH(CO ₂ Et) ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph

980	Me	$C(Et)(CO_2Et)_2$	2,4,6-Me ₃ -Ph
981	Me	$CH(Et)CH_2OH$	2,4,6-Me ₃ -Ph
982	Me	$CH(Et)CH_2OMe$	2,4,6-Me ₃ -Ph
983	Me	$CONMe_2$	2,4,6-Me ₃ -Ph
984	Me	$COCH_3$	2,4,6-Me ₃ -Ph
985	Me	$CH(OH)CH_3$	2,4,6-Me ₃ -Ph
986	Me	$C(OH)Ph$ -3-ピリジル	2,4,6-Me ₃ -Ph
987	Me	Ph	2,4,6-Me ₃ -Ph
988	Me	2-Ph-Ph	2,4,6-Me ₃ -Ph
989	Me	3-ペンチル	2,4,6-Me ₃ -Ph
990	Me	シクロブチル	2,4,6-Me ₃ -Ph
991	Me	3-ピリジル	2,4,6-Me ₃ -Ph
992	Me	$CH(Et)CH_2CONMe_2$	2,4,6-Me ₃ -Ph
993	Me	$CH(Et)CH_2CH_2NMe_2$	2,4,6-Me ₃ -Ph
994	Me	$NHCH(CH_2OMe)_2$	2,4-Me ₂ -Ph
995	Me	$N(CH_2CH_2OMe)_2$	2,4-Me ₂ -Ph
996	Me	$NHCH(Et)CH_2OMe$	2,4-Me ₂ -Ph
997	Me	NH-3-ペンチル	2,4-Me ₂ -Ph
998	Me	NEt_2	2,4-Me ₂ -Ph
999	Me	$N(CH_2CN)_2$	2,4-Me ₂ -Ph
1000	Me	$NHCH(Me)CH_2OMe$	2,4-Me ₂ -Ph
1001	Me	$OCH(Et)CH_2OMe$	2,4-Me ₂ -Ph
1002	Me	$NPr-c-C_3H_5$	2,4-Me ₂ -Ph
1003	Me	$NHCH(Me)CH_2NMe_2$	2,4-Me ₂ -Ph
1004	Me	$N(c-C_3H_5)CH_2CH_2CN$	2,4-Me ₂ -Ph
1005	Me	$N(Pr)CH_2CH_2CN$	2,4-Me ₂ -Ph
1006	Me	$N(Bu)CH_2CH_2CN$	2,4-Me ₂ -Ph
1007	Me	$NHCHPr_2$	2,4-Me ₂ -Ph
1008	Me	$NEtBu$	2,4-Me ₂ -Ph
1009	Me	$NPr(CH_2-c-C_3H_5)$	2,4-Me ₂ -Ph
1010	Me	NH-3-ヘプチル	2,4-Me ₂ -Ph
1011	Me	NEt_2	2,4-Me ₂ -Ph
1012	Me	$NHCH(CH_2OEt)_2$	2,4-Me ₂ -Ph
1013	Me	NH-3-ペンチル	2,4-Me ₂ -Ph
1014	Me	$NMePh$	2,4-Me ₂ -Ph
1015	Me	NPr_2	2,4-Me ₂ -Ph

1016	Me	NH-3-ヘキシル	2,4-Me ₂ -Ph
1017	Me	モルホリノ	2,4-Me ₂ -Ph
1018	Me	N(CH ₂ Ph)CH ₂ CH ₂ OMe	2,4-Me ₂ -Ph
1019	Me	NHCH(CH ₂ Ph)CH ₂ OMe	2,4-Me ₂ -Ph
1020	Me	NH-4-テトラヒドロピラニル	2,4-Me ₂ -Ph
1021	Me	NH-シクロペンチル	2,4-Me ₂ -Ph
1022	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4-MeO-Ph
1023	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4-MeO-Ph
1024	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Me-4-MeO-Ph
1025	Me	N(Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Me-4-MeO-Ph
1026	Me	OCH(Et)CH ₂ OMe	2-Me-4-MeO-Ph
1027	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-MeO-Ph
1028	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-MeO-Ph
1029	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Br-4-MeO-Ph
1030	Me	N(Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Br-4-MeO-Ph
1031	Me	OCH(Et)CH ₂ OMe	2-Br-4-MeO-Ph
1032	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4-NMe ₂ -Ph
1033	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4-NMe ₂ -Ph
1034	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Me-4-NMe ₂ -Ph
1035	Me	N(Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Me-4-NMe ₂ -Ph
1036	Me	OCH(Et)CH ₂ OMe	2-Me-4-NMe ₂ -Ph
1037	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-NMe ₂ -Ph
1038	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-NMe ₂ -Ph
1039	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Br-4-NMe ₂ -Ph
1040	Me	N(Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Br-4-NMe ₂ -Ph
1041	Me	OCH(Et)CH ₂ OMe	2-Br-4-NMe ₂ -Ph
1042	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-i-Pr-Ph
1043	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-i-Pr-Ph
1044	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Br-4-i-Pr-Ph
1045	Me	N(Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Br-4-i-Pr-Ph
1046	Me	OCH(Et)CH ₂ OMe	2-Br-4-i-Pr-Ph
1047	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-Me-Ph
1048	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-Me-Ph
1049	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Br-4-Me-Ph
1050	Me	N(Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Br-4-Me-Ph
1051	Me	OCH(Et)CH ₂ OMe	2-Br-4-Me-Ph

1052	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4-Br-Ph
1053	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4-Br-Ph
1054	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Me-4-Br-Ph
1055	Me	N(Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Me-4-Br-Ph
1056	Me	OCH(Et)CH ₂ OMe	2-Me-4-Br-Ph
1057	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,6-Me ₂ -Ph
1058	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,6-Me ₂ -Ph
1059	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	4-Br-2,6-(Me) ₂ -Ph
1060	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	4-Br-2,6-(Me) ₂ -Ph
1061	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	4-i-Pr-2-SMe-Ph
1062	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	4-i-Pr-2-SMe-Ph
1063	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-CF ₃ -Ph
1064	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-CF ₃ -Ph
1065	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4,6-(MeO) ₂ -Ph
1066	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4,6-(MeO) ₂ -Ph
1067	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ -Ph
1068	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ -Ph
1069	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,6-(Me) ₂ -4-SMe-Ph
1070	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,6-(Me) ₂ -4-SMe-Ph
1071	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	4-(OMe)-2-Br-Ph
1072	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	4-(OMe)-2-Br-Ph
1073	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,4,6-Me ₃ -ピリド-3-イル
1074	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4,6-Me ₃ -ピリド-3-イル
1075	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,4-(Br) ₂ -Ph
1076	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4-(Br) ₂ -Ph
1077	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	4-i-Pr-2-SMe-Ph
1078	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	4-i-Pr-2-SMe-Ph
1079	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	4-i-Pr-2-SO ₂ Me-Ph
1080	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	4-i-Pr-2-SO ₂ Me-Ph
1081	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,6-(Me) ₂ -4-SMe-Ph
1082	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,6-(Me) ₂ -4-SMe-Ph
1083	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,6-(Me) ₂ -4-SO ₂ Me-Ph
1084	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,6-(Me) ₂ -4-SO ₂ Me-Ph
1085	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-I-4-i-Pr-Ph
1086	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-I-4-i-Pr-Ph
1087	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-N(Me) ₂ -6-MeO-Ph

1088	Me	$N(CH_2CH_2OMe)_2$	2-Br-4-N(Me)-2,6-MeO-Ph
1089	Me	NEt ₂	2-Br-4-MeO-Ph
1090	Me	NH-3-ベンチル	2-Br-4-MeO-Ph
1091	Me	$NHCH(CH_2OMe)_2$	2-CN-4-Me-Ph
1092	Me	$N(c-C_3H_5)CH_2CH_2CN$	2,4,6-Me ₃ -Ph
1093	Me	$NHCH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$	2-Me-4-Br-Ph
1094	Me	$NHCH(CH_2OMe)_2$	2,5-Me ₂ -4-MeO-Ph
1095	Me	$N(CH_2CH_2OMe)_2$	2,5-Me ₂ -4-MeO-Ph
1096	Me	NH-3-ベンチル	2,5-Me ₂ -4-MeO-Ph
1097	Me	NEt ₂	2,5-Me ₂ -4-MeO-Ph
1098	Me	$NHCH(CH_2OMe)_2$	2-Cl-4-MePh
1099	Me	$NCH(Et)CH_2OMe$	2-Cl-4-MePh
1100	Me	$N(CH_2CH_2OMe)_2$	2-Cl-4-MePh
1101	Me	(S)- $NHCH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$	2-Cl-4-MePh
1102	Me	$N(c-C_3H_5)CH_2CH_2CN$	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
1103	Me	NEt ₂	2-Me-4-MeOPh
1104	Me	OEt	2-Me-4-MeOPh
1105	Me	(S)- $NHCH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$	2-Me-4-MeOPh
1106	Me	$N(c-C_3H_5)CH_2CH_2CN$	2-Me-4-MeOPh
1107	Me	$NHCH(CH_2CH_2OEt)_2$	2-Me-4-MeOPh
1108	Me	$N(c-C_3H_5)CH_2CH_2CN$	2,4-Cl ₂ -Ph
1109	Me	NEt ₂	2-Me-4-ClPh
1110	Me	NH-3-ベンチル	2-Me-4-ClPh
1111	Me	$N(CH_2CH_2OMe)_2$	2-Me-4-ClPh
1112	Me	$NHCH(CH_2OMe)_2$	2-Me-4-ClPh
1113	Me	NEt ₂	2-Me-4-ClPh
1114	Me	NEt ₂	2-Cl-4-MePh
1115	Me	NH-3-ベンチル	2-Cl-4-MePh
1116	Me	$NHCH(CH_2OMe)_2$	2-Cl-4-MeOPh
1117	Me	$N(CH_2CH_2OMe)_2$	2-Cl-4-MeOPh
1118	Me	$NHCH(Et)CH_2OMe$	2-Cl-4-MeOPh
1119	Me	$N(c-Pr)CH_2CH_2CN$	2-Cl-4-MeOPh
1120	Me	NEt ₂	2-Cl-4-MeOPh
1121	Me	NH-3-ベンチル	2-Cl-4-MeOPh
1122	Me	$NHCH(Et)CH_2CH_2OMe$	2-Cl-4-MeOPh
1123	Me	$NHCH(Et)CH_2CH_2OMe$	2-Cl-4-MeOPh
1124	Me	$NHCH(Me)CH_2CH_2OMe$	2-Cl-4-MeOPh

1125	Me	NHCH (Et) CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4-MeOPh
1126	Me	NHCH (Me) CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4-MeOPh
1127	Me	NHCH (Et) CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4-MeOPh
1128	Me	NHCH (Me) CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4-MeOPh
1129	Me	NHCH (CH ₂ OMe) 2	2-Cl-4, 5- (MeO) 2Ph
1130	Me	N (CH ₂ CH ₂ OMe) 2	2-Cl-4, 5- (MeO) 2Ph
1131	Me	NHCH (Et) CH ₂ OMe	2-Cl-4, 5- (MeO) 2Ph
1132	Me	N (c-Pr) CH ₂ CH ₂ CN	2-Cl-4, 5- (MeO) 2Ph
1133	Me	NEt ₂	2-Cl-4, 5- (MeO) 2Ph
1134	Me	NH-3-ペンチル	2-Cl-4, 5- (MeO) 2Ph
1135	Me	NHCH (Et) CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4, 5- (MeO) 2Ph
1136	Me	NHCH (Me) CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4, 5- (MeO) 2Ph
1137	Me	NHCH (CH ₂ OMe) 2	2-Br-4, 5- (MeO) 2Ph
1138	Me	N (CH ₂ CH ₂ OMe) 2	2-Br-4, 5- (MeO) 2Ph
1139	Me	NHCH (Et) CH ₂ OMe	2-Br-4, 5- (MeO) 2Ph
1140	Me	N (c-Pr) CH ₂ CH ₂ CN	2-Br-4, 5- (MeO) 2Ph
1141	Me	NEt ₂	2-Br-4, 5- (MeO) 2Ph
1142	Me	NH-3-ペンチル	2-Br-4, 5- (MeO) 2Ph
1143	Me	NHCH (CH ₂ OMe) 2	2-Cl-4, 6- (MeO) 2Ph
1144	Me	N (CH ₂ CH ₂ OMe) 2	2-Cl-4, 6- (MeO) 2Ph
1145	Me	NEt ₂	2-Cl-4, 6- (MeO) 2Ph
1146	Me	NH-3-ペンチル	2-Cl-4, 6- (MeO) 2Ph
1147	Me	NHCH (CH ₂ OMe) 2	2-Me-4, 6- (MeO) 2Ph
1148	Me	N (CH ₂ CH ₂ OMe) 2	2-Me-4, 6- (MeO) 2Ph
1149	Me	NHCH (Et) CH ₂ OMe	2-Me-4, 6- (MeO) 2Ph
1150	Me	NEt ₂	2-Me-4, 6- (MeO) 2Ph
1151	Me	NH-3-ペンチル	2-Me-4, 6- (MeO) 2Ph
1152	Me	NHCH (Et) CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4-MeOPh
1153	Me	NHCH (Me) CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4-MeOPh
1154	Me	NHCH (CH ₂ OMe) 2	2-MeO-4-MePh
1155	Me	N (CH ₂ CH ₂ OMe) 2	2-MeO-4-MePh
1156	Me	NHCH (Et) CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
1157	Me	N (c-Pr) CH ₂ CH ₂ CN	2-MeO-4-MePh
1158	Me	NEt ₂	2-MeO-4-MePh
1159	Me	NH-3-ペンチル	2-MeO-4-MePh
1160	Me	NHCH (Et) CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh

1161	Me	NHCH (Me) CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
1162	Me	NHCH (CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-MePh
1163	Me	N (CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-MePh
1164	Me	NHCH (Et) CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
1165	Me	N (c-Pr) CH ₂ CH ₂ CN	2-MeO-4-MePh
1166	Me	NEt ₂	2-MeO-4-MePh
1167	Me	NH-3-ベンチル	2-MeO-4-MePh
1168	Me	NHCH (CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-ClPh
1169	Me	N (CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-ClPh
1170	Me	NHCH (Et) CH ₂ OMe	2-MeO-4-ClPh
1171	Me	NEt ₂	2-MeO-4-ClPh
1172	Me	NH-3-ベンチル	2-MeO-4-ClPh

有用性

生理学的活性評価のためのCRF-R1受容体結合アッセイ

以下に、標準的結合アッセイで使用するクローン化したヒトCRF-R1受容体含有細胞膜の分離について記述し、また、アッセイそれ自体についても記述する。

メッセンジャーRNAをヒトの海馬から分離した。オリゴ (d t) 12-18を用いてmRNAを逆転写し、コード領域を開始コドンから終結コドンまでPCRによって増幅した。得られたPCR断片をpGEMVのEcoRV部位にクローン化し、XhoI+XbaIを用いてそこから挿入物を再生して、ベクターp m3ar (これにはCMVプロモータ、SV40' t' スプライスおよび初期ポリAシグナル、エプスタイン・バールウイルス複製起点、ならびにハイグロマイシン選択マーカーが含まれる) のXhoI+XbaIの中にクローン化した。こうして得たphchCRFRと呼ばれる発現ベクターを293EBNA細胞にトランスフェクションし、400μMのハイグロマイシンの存在下で、エピソードを保持している細胞を選択した。ハイグロマイシンによる4週間の選択に耐えて生存した細胞をブールし、懸濁液中での生長に適応させた後、後述する結合アッセイのための膜生成に使用した。次いで、懸濁細胞約1×10⁸個を含有するそれぞれのアリコートを送心分離してペレット状にし、凍結した。

hCRFR1受容体でトランスフェクトされた293EBNA細胞を含有する前記凍結ペレットを、結合アッセイ用に、氷温の組織緩衝液 (50mMのHEP

ES緩衝液、pH7.0、10mMのMgCl₂、2mMのEGTA、1μg/lのアプロチニン、1μg/lのロイペプチンおよび1μg/mlのペプスタチンを含む) 10ml中でホモジナイズする。ホモジネートを40,000×gで12分間遠心分離し、得られたペレットを組織緩衝液10ml中で再度ホモジナイズする。さらに40,000×gで12分間遠心分離した後、ペレットをタンパク質濃度が360μg/mlになるまで再度懸濁し、アッセイに使う。

結合アッセイは96ウェル・プレート内で実施され、各ウェルの容積は300

μlである。各ウェルに、50μlの希釈検査薬(薬剤の最終濃度は10⁻¹⁰~10⁻⁵Mの範囲)と、100μlの¹²⁵I-ヒツジ-CRF (¹²⁵I-o-CRF)(最終濃度150pM)および前記細胞ホモジネート150μlを添加する。次いで、プレートを室温で2時間培養し、その後適当な細胞回収器を使用して培養物をGF/Fフィルタ(予め0.3%ポリエチレンイミンで濡らしておく)で濾過する。フィルタを氷温の組織緩衝液で2度ゆすいだ後、各フィルタを取り外し、ガンマ計数器でそれらの放射能を評価する。

検査薬の希釈を変えて、細胞膜への¹²⁵I-o-CRF結合阻害曲線を、相互曲線フィットプログラムLIGANDで[P. J. MunsonおよびD. Rodbard, Anal. Biochem. 107:220(1980年)]分析する。このプログラムによって阻害を表すK_i値が得られ、それらの値は生理活性の評価に使用される。

CRFの阻害を表すK_i値が約10000nM未満であれば、その化合物は活性であるとみなされる。

CRF-刺激性アデニル酸シクラーゼ活性の阻害

CRF-刺激性アデニル酸シクラーゼ活性の阻害をG. Battagliaらによるシナプス(Synapse) 1:572(1987年)に記載の通りに実施することができる。手短に言えば、37℃で10分間、Tris-HCl(37℃でpH7.4)を100mM、MgCl₂を10mM、EGTAを0.4mM、0.1%BSA、イソブチルメチルキサンチン(IBMx)1mM、ホスホクレアチンキナーゼを250単位/ml、クレアチンリン酸を5mM、グアノシン5'-三リン酸を100mM、oCRFを100nM、アンタゴニストペプチド(濃度範囲10⁻⁹~10⁻⁶

m) および元の湿潤重量で0.8mgの組織(タンパク質約40~60mg)を含有する緩衝液200ml中で、アッセイを実施する。反応は、1mMのATP/[³²P]ATP(約2~4mCi/管)を添加して開始し、50mMのトリス-HCL 100ml、45mMのATPおよび2%ドデシル硫酸ナトリウムを添加して終了させる。cAMPの回収率をモニタするために、分離の前に各管に[³H]cAMP(約40,000dpm)1μlを添加する。[³²P]ATPから

の[³²P]cAMPの分離は、Dowexおよびアルミナカラムで順次溶離して実施する。

生体内生物検定

本発明の化合物の生体内活性は、当業界内で利用できかつ容認されるバイオアッセイであればいずれを用いても評価できる。これら試験の実例には、音驚愕試験、階段上り試験および慢性投与試験が含まれる。本発明の化合物を試験するのに有用なこれらおよびその他のモデルについては、C. W. BerridgeとA. J. Dunnの、脳研究概説(Brain Research Reviews) 15:71 (1990年)に略述されている。化合物は齧歯類動物または小哺乳動物のいずれの種でも試験できよう。

本発明の化合物は、うつ病、情動障害および/または不安に罹患している患者の、副腎皮質刺激ホルモン放出因子の異常レベルに関連したバランス失調の治療に有用である。

本発明の化合物は、哺乳動物の身体の有効成分作用部位に有効成分を接触させる方法でこれらの異常を治療するために投与することができる。これらの化合物は、個々の治療薬としての製剤または治療薬の組み合わせ製剤とともに使用する方法に利用できるかぎり、従来のいずれの方法によっても投与することができる。これらの化合物は単独でも投与できるが、一般には選択した投与経路および標準的薬学的慣行に基づいて選んだ医薬品担体といっしよに投与される。

投与量は、その使用法ならびに個々の薬剤の薬力学的特性、その投与方式および投与経路、受容者の年齢、体重および健康、症状の性質および程度、併用療法の種類、治療回数、所望の効果などの既知の要因によって異なる。前記疾患また

は症状の治療に使用する目的で、本発明の化合物を一日当り有効成分0.002～200mg/kg体重の用量で経口投与することもできる。所望の薬理学的効果を得るには、通常、一日に1回～4回の分割量でまたは持続性製剤で0.01～10mg/kg体重が有効である。

投与に好適な製剤（組成物）は、単位当り約1mg～約100mgの有効成分を含有する。通常、これらの医薬組成物には、組成物の総重量に対し重量で約

0.5%～95%の有効成分が存在する。

有効成分は、カプセル剤、錠剤および散剤などの固形製剤で、またはエリキシル剤、シロップ剤および／または懸濁剤などの液剤で経口投与できる。本発明の化合物は、滅菌液剤で非経口投与することもできる。

有効成分と、これらに限定されるわけではないがラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはセルロース誘導体などの好適な担体とを含むために、ゼラチンカプセルを使用することもできる。圧縮錠剤を作るために同様の希釈剤を使用することもできる。錠剤およびカプセル剤はいずれも持続性医薬品として製造することができ、一定期間にわたって薬剤を連続的に放出することが可能となる。圧縮錠剤を糖衣またはフィルムコーティングして、不快な味を遮断したり、有効成分を空気から保護したり、または胃腸管において錠剤を選択的に崩壊することが可能となる。

患者が受け入れやすくするために、経口投与用液剤に着色料や着香料を含有させることもできる。

一般に水、薬剤学的に許容可能な油、生理的食塩水、デキストロース（グルコース）水溶液ならびに関連の糖溶液およびプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどのグリコール類は、非経口投与溶液に好適な担体である。非経口投与溶液は、有効成分の水溶性塩、好適な安定剤、および必要に応じて緩衝物質を含有していると好ましい。重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムまたはアスコルビン酸などの抗酸化剤は、単独でもまたは組み合わせても、好適な安定剤である。クエン酸およびその塩、ならびにEDTAも使用される。さらに、非経口投与溶液に、塩化ベンザルコニウム、メチルパラベンまたはプロピルパラベン

、およびクロロブタノールなどの保存剤を含有させることもできる。

好適な医薬品担体については、当分野では標準的な参考文献であるレミントン医薬品科学、A. Osolに記載がある。

本発明の化合物の投与に有用な医薬品の剤形は、以下のように説明できる。

カプセル剤

多数の単位カプセル剤は、標準的なツーピース硬ゼラチンカプセルに各々粉末

有効成分100mg、ラクトース150mg、セルロース50mgおよびステアリン酸マグネシウム6mgを充填して調製される。

軟ゼラチンカプセル剤

大豆油、綿実油またはオリーブ油などの消化性油と有効成分の混合物を調製し、容積式ポンプでゼラチン中に注入して、有効成分100mgを含有する軟ゼラチンカプセル剤を形成した。このカプセル剤を洗浄し、乾燥した。

錠剤

多数の錠剤が従来の方法で調製され、用量単位は有効成分100mg、コロイド二酸化ケイ素0.2mg、ステアリン酸マグネシウム5mg、微晶質セルロース275mg、デンプン11mgおよびラクトース98.8mgであった。適切なコーティングを施して嗜好性または遅吸収性を高めることもできる。

本発明の化合物は、神経機能、神経機能異常および神経疾患の生化学的研究における試薬または標準薬として使用することもできる。

本発明をある種の好ましい実施態様に関して記載および例示してきたが、他の実施態様は当業者にとって明白である。本発明は、それゆえ、記載および例示してきた特定の実施態様に限定されることはなく、本発明の精神を逸脱することなしに変更または修正が可能であり、全範囲は以下に記述する請求の範囲に詳述される。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 97/13072

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D487/04 A61K31/505 //(C07D487/04,239:00,231:00),
(C07D487/04,251:00,231:00),(C07D487/04,249:00,239:00),
(C07D487/04,251:00,249:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 591 528 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 13 April 1994 cited in the application see the whole document ---	1-76
X	EP 0 531 901 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 17 March 1993 cited in the application see the whole document ---	1-76
	--- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 November 1997

Date of mailing of the international search report

23.12.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-8040, Tx: 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Steendijk, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. Application No
PCT/US 97/13072

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 68, no. 25, 17 June 1968 Columbus, Ohio, US; abstract no. 114635v, TAKAMIZAWA: "7-Haloacylaminopyrazolo(1,5-a)pyrimidines XP002048048 & JP-A-6716314 see abstract	1-76
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 67, no. 23, 4 December 1967 Columbus, Ohio, US; abstract no. 108663r, TAKAMIZAWA: "7-Methylaminopyrazolo...." XP002048049 & JP-A-6711753 see abstract	1-76
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 74, no. 5, 1 February 1971 Columbus, Ohio, US; abstract no. 22872r, TAKAMIZAWA : "7-Aminoalkylaminopyrazolo..." XP002048050 & JP-A-7030335 see abstract	1-76
X	--- DATABASE WPI Section Ch, Week 9142 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 91-306726 XP002048051 & JP 03 204 877 A (OTSUKA SEIYAKU KOGYO KK) , 6 September 1991 see abstract	1-76
X	--- US 3 920 652 A (SPRINGER ROBERT H ET AL) 18 November 1975 see the whole document	1-76
X	--- US 3 995 039 A (ROONEY CLARENCE STANLEY ET AL) 30 November 1976 cited in the application see the whole document	1-76
X	--- EP 0 714 898 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 5 June 1996 cited in the application see the whole document ---	1-76

-/--

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. Application No.

PCT/US 97/13072

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 503 099 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 16 September 1992 see the whole document ---	1-76
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 8618 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 86-116678 XP002048052 & JP 61 057 587 A (SHIONOGI & CO LTD) , 24 March 1986 see abstract ---	1-76
A	WO 94 13676 A (PFIZER ;CHEN YUHPYNG L (US)) 23 June 1994 see the whole document ---	1-76
P,A	WO 96 35689 A (NEUROGEN CORP ;YUAN JUN (US); HUTCHISON ALAN (US)) 14 November 1996 see the whole document ---	1-76
E	WO 97 29109 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV ;NEUROCRINE BIOSCIENCES INC (US); CHEN CH) 14 August 1997 see the whole document -----	1-76

Form PCTISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l. Appl. No.

PCT/US 97/13072

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0591528 A	13-04-94	AU 651986 B AU 8295891 A CA 2107479 A JP 5070353 A WO 9218504 A	11-08-94 17-11-92 23-10-92 23-03-93 29-10-92
EP 0531901 A	17-03-93	AU 2280592 A CA 2077732 A CN 1070404 A HU 65204 A JP 7252256 A JP 2057962 C JP 6287188 A JP 7088386 B MX 9205145 A US 5478827 A US 5624931 A US 5356897 A ZA 9206417 A CN 1075965 A	11-03-93 10-03-93 31-03-93 02-05-94 03-10-95 10-06-96 11-10-94 27-09-95 01-04-93 26-12-95 29-04-97 18-10-94 15-03-93 08-09-93
US 3920652 A	18-11-75	AR 193536 A AT 330780 B BE 786611 A BG 19806 A DD 99581 A DE 2236987 A FR 2150771 A GB 1359563 A LU 65892 A NL 7211011 A US 4021556 A AU 4488372 A ZA 7205139 A	30-04-73 26-07-76 22-01-73 10-10-75 12-08-73 01-03-73 13-04-73 10-07-74 15-01-73 20-02-73 03-05-77 07-03-74 25-04-73
US 3995039 A	30-11-76	NONE	
EP 0714898 A	05-06-96	AU 680370 B AU 2576595 A CA 2169719 A	24-07-97 15-01-96 28-12-95

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(Information on patent family members)

International Application No.

PCT/US 97/13072

Patent document cited in search report:	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0714898 A		CN 1131948 A	25-09-96
		WO 9535298 A	28-12-95
		JP 8311068 A	26-11-96
		JP 8310951 A	26-11-96
EP 0503099 A	16-09-92	AU 653103 B	15-09-94
		AU 3877593 A	26-08-93
		AU 639615 B	29-07-93
		AU 8626191 A	28-04-92
		CN 1060844 A,B	06-05-92
		WO 9206096 A	16-04-92
		JP 5112571 A	07-05-93
		US 5420128 A	30-05-95
		JP 5000948 A	08-01-93
WO 9413676 A	23-06-94	AU 5666494 A	04-07-94
		CA 2150016 A	23-06-94
		CN 1097758 A	25-01-95
		CZ 9501584 A	17-01-96
		EP 0674641 A	04-10-95
		FI 935585 A	18-06-94
		HU 70505 A	30-10-95
		JP 7509726 T	26-10-95
		NO 952398 A	16-06-95
		NZ 258690 A	29-01-97
		PL 309357 A	02-10-95
		ZA 9309271 A	12-06-95
WO 9635689 A	14-11-96	US 5644057 A	01-07-97
		AU 5679096 A	29-11-96
		CA 2194756 A	14-11-96
		EP 0770080 A	02-05-97
WO 9729109 A	14-08-97	AU 1599197 A	28-08-97

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P	3/04	A 6 1 P	3/04
	3/08		3/08
	9/00		9/00
	15/00		15/00
	15/08		15/08
	25/08		25/08
	25/22		25/22
	25/24		25/24
	25/28		25/28
	25/30		25/30
	29/00		29/00
	31/18		31/18
	37/04		37/04
	37/06		37/06
	43/00		43/00
	1 1 1		1 1 1
	1 4 2		1 4 2
	1 4 5		1 4 5
	1 4 6		1 4 6
(31) 優先権主張番号	0 8 / 8 9 9 , 2 4 2		
(32) 優先日	平成 9 年 7 月 23 日 (1997. 7. 23)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(81) 指定国	EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AM, AU, AZ, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, HU, IL, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MD, M X, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, UA, VN		
(72) 発明者	コーバット, ロバート, ジョン. アメリカ合衆国 19382 ペンシルベニア 州 ウェスト チェスター キラネイ レ ーン 1193		